

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
325 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

v. WILLEBRAND - JÜRGENS - SYNDROME

(Morbus v. Willebrand - Jürgens)

Barbara Brügel

v. WILLEBRAND - JÜRGENS - SYNDROME
(Morbus v. Willebrand - Jürgens)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Brügel
aus Görlitz

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. R. MARX
Korreferent:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1966

INHALTSÜBERSICHT

I.	EINLEITUNG	5
II.	HISTORISCHER ÜBERBLICK	5
III.	ZUR PATHOGENESE DER v. WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROME	8
	1. Thrombocytenanomalien	8
	2. Die vaskuläre Genese	9
	3. Plasmaanomalien	10
IV.	HEREDITÄT	13
V.	KASUISTIK	15
	1. Krankengut	15
	2. Anamnesen	15
	3. Klinische Symptomatologie der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome	16
	A) Befragungsergebnisse	16
	a) Erstmanifestation	16
	b) Blutungen und Blutungslokalisationen	20
	c) Besondere Merkmale	23
	d) Sozialgeschichte	24
	B) Kombinierte Auswertung	25
	4. Die wichtigsten Untersuchungsergebnisse	27
	5. Beschreibung einiger Krankheitsbilder	35
VI.	HÄMOSTASEOLOGIE	55
	A) Verwendete Methoden	55
	B) Befunde	56
VII.	ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE	62
VIII.	DISKUSSION	65
IX.	ZUSAMMENFASSUNG	70
X.	LITERATUR	73



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0014

I. EINLEITUNG

Die v. Willebrand-Jürgens-Syndrome (vascular hemophilias, Angiohämphilien) gehören zu den häufigsten erblichen Blutungskrankheiten. Klinisch stehen dabei die z. T. lebensbedrohlichen Spontan- und Traumablutungen im Vordergrund. Hämostaseologisch weist das Krankheitsbild mehrere Störungen auf, die einzeln oder auch kombiniert vorhanden sein können. Eine Störung ist jedoch allen Typen der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome gemeinsam: die verlängerte Blutungszeit.

Die Aufklärung der Pathogenese dieser Blutungskrankheit und ihre nosologische Einordnung ist noch problematisch. Eine auffallende Variabilität der v. Willebrand-Jürgens Syndrom-Symptomatologie, auch bei ein und demselben Patienten, erschwert die Einordnung der Fälle und die Deutung therapeutischer Maßnahmen.

Durch Verbesserung der Laboratoriumsmethoden wurden allerdings in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt. Herr Prof. Dr. R. Marx, Leiter des hämostaseologischen Labors der I. Medizinischen Universitätsklinik, stellte mir eine ausführliche Darstellung der Kasuistik aller in seiner Ambulanzkartei von 1954-1965 verzeichneten Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen zur Aufgabe. In der vorliegenden Arbeit werden die historische Entwicklung, der derzeitige Stand des Wissens bezüglich der Pathogenese und Genetik, das klinische Erscheinungsbild, Vorkommen und der Sozialstatus der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen erörtert.

II. HISTORISCHER ÜBERBLICK

Ende des letzten Jahrhunderts fiel dem finnischen Arzt Erik v. Willebrand auf den Åland-Inseln im Bottnischen Meerbusen eine große Häufigkeit von Blutern auf. In einer Familie waren fünf von sieben Töchtern in jungen Jahren verblutet. 1924 begann v. Willebrand mit der genaueren Erforschung dieses Krankheitsbildes. Bei der Untersuchung von 66 Mitgliedern der erwähnten Sippe fand er 33 weitere Personen mit starker Blutungsneigung. Männer und Frauen waren betroffen. Der einzige Laboratoriumsbefund, den v. Willebrand

übereinstimmend abnorm fand, war die verlängerte Blutungszeit nach Duke. Er bezeichnete dieses Blutungsleiden als "hereditäre Pseudohämophilie" (61). Zu Beginn der dreißiger Jahre erfolgte gemeinsam mit R. Jürgens eine genaue Nachuntersuchung der Åaländischen Bluter, bei der außer der verlängerten Blutungszeit mit den verwendeten Methoden eine qualitative Plättchenstörung gefunden wurde. Die Autoren entschieden sich für die neue Bezeichnung "konstitutionelle Thrombopathie" (62, 63).

In den folgenden Jahren wurden daher diese hämorrhagischen Diathesen mit verlängerter Blutungszeit und normaler Thrombocytenzahl zur Gruppe der funktionellen Thrombocytopathien gerechnet. R. Jürgens und Mitarbeiter führten die Untersuchungen auf den Åaland-Inseln mit den jeweils neuesten gerinnungsphysiologischen Methoden fort. Es wurde weiterhin der qualitative Thrombocytendefekt in den Mittelpunkt gestellt. R. Jürgens (24, 25) definierte schließlich die "konstitutionellen Thrombopathien v. Willebrand-Jürgens" als einen erblichen qualitativen Thrombocytendefekt mit verzögerter Blutthromboplastinbildung (Mangel an Plättchenfaktor 3) und mangelhafter Thrombocytenagglutinabilität mit begleitenden Gefäßanomalien.

1941 stellte MacFarlane (29) eine Gefäßfunktionsstörung bei "v. Willebrand's disease" in den Vordergrund. Er fand bei seinen Capillarstudien am Nagelfalz abnorm geformte Capillaren, die sich nach der Punktion nur mangelhaft kontrahierten. Das Fehlen von thrombocyitären oder plasmatischen Defekten bei manchen Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen schien diese Hypothese zu unterstützen.

1954 überprüften Soulier und Larrieu (57) alle zwischen 1913 und 1953 veröffentlichten Fälle von konstitutionellen hämorrhagischen Diathesen, die entweder einer "endothelialen" oder einer "thrombocyitären Störung" zugeordnet werden konnten und versuchten, sie in vier Gruppen zu klassifizieren. In einer Gruppe faßten sie Störungen mit "permanenter deutlicher Veränderung der Blutungszeit" zusammen:

- a) rein vaskulärer Morbus v. Willebrand
- b) Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens
- c) Dystrophie thrombocytaire hémorrhagipare congenitale.

Fast drei Jahrzehnte lang war nun eine hämorrhagische Diathese bekannt, die Männer und Frauen betraf und durch verlängerte Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl charakterisiert wurde. In ihrer Pathogenese jedoch war diese Krankheit noch weitgehend ungeklärt. Es standen zur Diskussion: eine Gefäßfunktionsstörung, eine Plättchendysfunktion oder die Kombination dieser beiden Störungen.

Eine neue Phase der Aufklärung dieser Blutungsneigung begann ab 1953, als Alexander und Goldstein (2), Quick und Hussey (48), Marx (31) und andere

Pseudohämophiliefälle mit verlängerter Blutungszeit, normaler Plättchenzahl und gleichzeitigem F VIII-Mangel bei autosomalem Erbgang veröffentlichten. Schulman und Mitarb. (50) berichteten 1955 über entsprechende Fälle mit F VIII-Mangel, allerdings ohne den hämatologischen Nachweis der Heredität. Er nannte dieses Krankheitsbild "vaskular hemophilia". Singer und Ramot (55) bezeichneten diese Gruppe als "pseudohemophilia B" und unterschieden davon "pseudohemophilia A", die Fälle mit verlängerter Blutungszeit und Gefäßanomalien ohne F VIII-Defizit. Gross und Mammen (19) wählten 1958 den Begriff "erweitertes v. Willebrand-Jürgens-Syndrom" unter der Definition: "Erbliche Blutungsdiathese mit gleichzeitiger Störung von zwei oder mehreren Grundfaktoren der Hämostase". Sie empfahlen ebenfalls eine Einteilung in Untergruppen: "Teleangio-Plasmo-Thrombopathien", "Plasmo-Thrombopathien" und "Teleangio-Plasmopathien".

Marx beschrieb 1958 (32) eine Sippe mit 61 Mitgliedern, deren Befunde sich unter keine der erwähnten Bezeichnungen einordnen ließen. Er entschied sich damals für "dominant erbliche Hämophilie mit verlängerter Blutungszeit und Verminderung der Faktoren VIII, IX bzw. VIII und IX". Biggs und MacFarlane (7) berichteten ebenfalls 1958 über 11 Fälle von "v. Willebrand's disease" mit F VIII-Defizit. Sie verstehen unter "v. Willebrand's disease" eine vorwiegend vaskuläre Blutungsdiathese mit verlängerter Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl. Biggs und MacFarlane hielten u. a. sogar für möglich, daß ein pathologischer Capillaraufbau in vivo zu einem abnorm hohen F VIII-Verbrauch führen könne.

Nilsson, Blombäck und v. Francken (43) kamen zu der Vorstellung, daß es sich bei den Blutern der Åland-Inseln um eine plasmatische Doppelanomalie ohne Thrombocytendefekt handle, nämlich F VIII-Defizit und Mangel bzw. Minderaktivität eines plasmatischen "Antiblutungsfaktors".

Inzwischen wurden von mehreren Autoren die Thrombocyten elektronenmikroskopisch untersucht. Schulz, Jürgens und Hiepler (52, 53, 54) fanden submikroskopische Anomalien der Granula der Plättchen. Die Autoren vermuten, daß die Thrombocytenfaktor-3-Aktivität des normalen menschlichen Blutes den dichten Granula zugeordnet werden kann. 1964 berichteten Marx und G. Jean (34) über systematische ultrastrukturelle Analysen. Bezüglich der Ergebnisse sei auf das Kapitel "Zur Pathogenese" verwiesen.

III. ZUR PATHOGENESE DER V. WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROME

1. THROMBOCYTENANOMALIEN

v. Willebrand, Jürgens und Mitarb. (62, 63) bezeichneten die Blutungsdiathese der Öaländischen Patienten als "konstitutionelle Thrombopathie" und stellten damit die Störung der Thrombocytenfunktion in den Vordergrund. Insbesondere wurden die Agglutinationsstörung und der Mangel an Thrombocytenfaktor-3 hervorgehoben.

Andere Autoren betrachten die Thrombocytendefekte als ein inkonstantes Phänomen, das nicht das Wesen der Krankheit charakterisiert.

So kamen Nilsson und Mitarb. (41-44) zu der Vorstellung, daß bei der auf den Öaland-Inseln vorliegenden Blutungsdiathese eine plasmatische Doppelanomalie ohne Thrombocytendefekt vorliege. Achenbach (1) lehnt die Vorrangstellung der Thrombocytenanomalie ab: "Es können Plättchenanomalien andeutungsweise vorhanden sein, sie beherrschen aber niemals den Hämostasedefekt und fehlen meist völlig". Bezüglich Adhäsivität und Agglomeration der Plättchen konnte Achenbach keine Abweichungen von der Norm feststellen. Dem Mangel an Thrombocytenfaktor 3 gestand er nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Achenbach grenzt dieses Krankheitsbild von der "konstitutionellen Thrombopathie" ab mit der Bezeichnung "Angiohämophilie". Er unterteilt je nach dem Plasmadefekt an F VIII oder F IX in Angiohämophilie A und B. "Thrombopathie" findet Achenbach nur anwendbar für Fälle mit wohlumschriebenem Thrombocytendefekt (Minderaktivität des Thrombocytenfaktors 3).

Mit der Adhäsionsstörung der Thrombocyten beschäftigten sich mehrere Autoren. Bisher konnte dieses Problem nicht geklärt werden. Borchgrevink (9) beschrieb 4 Patienten mit "v. Willebrand's disease", bei denen die Thrombocytenadhäsion in vivo (in Hautschnittblut) vermindert war. Cornu und Mitarb. (11) berichten ebenfalls über abnorme Plättchenadhäsion in vivo. Caen (10) nimmt als Ursache für die Minderadhäsion der Plättchen Veränderungen im "high energy phosphate" an. Er berichtet über abnorm hohe Spiegel von Plättchen-ATP und über eine Störung des Plättchen-ADP-ATP-Verhältnisses. Hellem (21) fand mit einer modifizierten Thrombocytenadhäsionsbestimmung nach Hellem (geringer ADP-Zusatz zu einem thrombocytenreichen Citratplasma) eine Verminderung der Thrombocytenadhäsion. Er gibt an, daß die Minderadhäsion der Plättchen bei Patienten mit F VIII-Mangel und langer Blutungszeit durch Diabetes mellitus-Plasma in vitro und in vivo normalisierbar sei. Nach Marx würde das für die Existenz eines plasmogenen thrombocytotropen Antiblutungsfaktors in bestimmten Plasmen sprechen (34).

Neue Gesichtspunkte ergaben sich durch die Elektronenmikroskopie. Das Elektronenmikroskop ermöglicht eine Strukturanalyse der Plättchen an Ultrafeinschnitten. Schulz, R.Jürgens und Hiepler (52, 53, 54) fanden bei der auf den Åland-Inseln vorkommenden Blutungsdiathese Anomalien der Granula der Plättchen und glauben, daß die Thrombocytenfaktor-3-Aktivität den dichten Granula zugeordnet werden darf.

Marx und Jean (34) konnten bei umfangreichen systematischen ultrastrukturellen Untersuchungen die von Schulz und Mitarb. beobachteten Veränderungen der Thrombocyten in manchen Punkten bestätigen. Sie fanden jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Störungen der dichten Granula und der Thrombocytenfaktor-3-Aktivität. Marx und Jean berichten über folgende Ergebnisse: konstante Abweichungen der dichten Granula, eine statistisch gesicherte Anhäufung von Fetttropfchen im Hyalomer der Plättchen; außerdem inkonstante Normabweichungen der Thrombocyten: Größenvariationen, Verminderung der Mitochondrienzahl, Hypervacuolisierung, Abweichungen im Glykogengehalt. Auf Grund dieser ultrastrukturellen Befunde neigen die Autoren zu der Auffassung, die v. Willebrand-Jürgens-Syndrome auch für "Thrombocytenanomalien" zu halten.

2. DIE VASKULÄRE GENESE

Einige Autoren vertreten die Meinung, für die Blutungsneigung der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen sei in erster Linie eine Störung der Gefäßfunktion verantwortlich.

Wie bereits erwähnt, kam MacFarlane (29) auf Grund von Capillarfunktionsstudien zu der Auffassung, Capillaranomalien seien die Ursache für die verlängerte Blutungszeit. Er beobachtete, daß sich der erweiterte venoläre Schenkel der Haargefäßschlinge nach Anstechen mit einer feinen Nadel nicht in normaler Weise kontrahierte. Von Capillaranomalien bei Morbus v. Willebrand-Jürgens berichteten auch Alexander und Goldstein (2), van Creveld und Mitarb. (12), Matter und Mitarb. (40), Schulman und Mitarb. (50), Singer und Ramot (55), Imerslund (22), Lelong und Soulier (27), Levy (28), O'Brien (45), Perkins (47) und Revol (49).

Die vaskuläre Genese der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome ist heute noch umstritten. Beller und Koch (5), Jamra und Mitarb. (23), Marx und Fruhmann (32) fanden keine wesentlichen Abweichungen von der Norm.

Marx und Fruhmann konnten auch bei Anstechen der Capillaren mit einer ganz dünnen Nadel nicht immer das Fehlen der Kontraktionsbereitschaft feststellen. Die beiden Autoren halten es nicht für gerechtfertigt, auf Grund eines solchen

Verfahrens Abweichungen der Capillaren als charakteristischen Befund einer hämorrhagischen Diathese zu werten. Es finden sich z.B. auch bei Rheuma- und Ulcus-Patienten erhebliche morphologische Abweichungen der Capillaren, die nach ihrer Meinung wohl sekundär entstehen dürften. Marx und Fichtner (35) beobachteten bei einem sicheren Fall von Hämophilie B ebenfalls abnorme Capillaren. Mit diesem Fall wird gezeigt, daß aus Formabweichungen der Capillaren nicht auf eine gestörte Blutungszeit geschlossen werden kann. Bei den systematischen kombinierten klinisch-hämostaseologischen und submikroskopischen Untersuchungen von Marx und Jean (34) ergaben sich auch keine Anhaltspunkte für eine Beziehung zwischen der Capillarfragilität und Thrombocytenanomalien oder zwischen Plasmakoagulationsanomalien und der Capillarfragilität. Marx und Fruhmann stellen in Frage, ob man überhaupt von "Angiopathie" sprechen sollte, z.B. bei Patienten mit F VIII- oder F IX-Mangel, deren Blutungszeit sich durch Cohn-Fraktion I normalisieren läßt.

In der angloamerikanischen Literatur wird jedoch der Typ mit nur verlängerter Blutungszeit unter der Bezeichnung "Pseudohämophilia vaskularis" beschrieben. Sollte es sich hierbei um ein eigenständiges Krankheitsbild mit Kontraktionschwäche der Präarteriolen handeln? Nach Marx (37) ließe sich ebenso die Möglichkeit eines monosymptomatischen v. Willebrand-Jürgens-Syndroms diskutieren, insbesondere wenn Patienten mit nur verlängerter Blutungszeit Angehörige mit F VIII-Mangel haben.

3. PLASMAANOMALIEN

Seit 1953 wurden zahlreiche Fälle mit verlängerter Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl und erwiesenem F VIII-Defizit beschrieben, für die autosomaler Erbgang galt. Unter den Plasma-Defekten bei v. Willebrand-Jürgens-Syndromen scheinen die Fälle mit F VIII-Defizit zu überwiegen; weniger häufig kommen F IX-Mangel, sehr selten F VIII- und F IX-Mangel vor.

Nach Achenbach (1) lassen sich F VIII- bzw. F IX-Mangel und die verlängerte Blutungszeit ursächlich nicht in Zusammenhang bringen, da bei Hämophilie mit hochgradigem AHG-Defizit die Blutungszeit gewöhnlich normal ist. Unklar sei auch, inwieweit der Grad des F VIII- bzw. F IX-Mangels zu der Schwere des Krankheitsbildes in Beziehung steht.

Bei der Hämophilie besteht eine sichere Parallelität zwischen klinischem Erscheinungsbild und dem Mangel an F VIII bzw. F IX. Entsprechend den Berichten Achenbachs (1) zeigt auch die in dieser Arbeit dargestellte Kasuistik, daß Patienten mit allein verlängerter Blutungszeit ebenso schwer erkrankt sein können wie Patienten mit langer Blutungszeit und F VIII- bzw. F IX-Mangel.

Achenbach sah jedoch bei hochgradigem Plasma-Faktoren-Mangel stets auch eine schwere Blutungsbereitschaft.

Die Bedeutung des F VIII-Mangels wird von einigen Autoren unterschiedlich beurteilt. Achenbach (1) stellt eine noch unklare Grundstörung über die plasmatischen, vaskulären oder thrombocyitären Defekte. Biggs und MacFarlane (7) erwähnten unter anderem, daß ein pathologischer Capillaraufbau in vivo zu einem abnorm hohen F VIII-Verbrauch führen könne. Nilsson, Blombäck und v. Francken stellen den F VIII-Mangel und den Mangel bzw. die Minderaktivität eines "plasmatischen Antiblutungsfaktors" bei der Pathogenese des Morbus v. Willebrand-Jürgens in den Vordergrund.

Nilsson und Mitarb. (44) konnten mit einer fibrinogenfreien und fast F VIII-freien Cohnfraktion I aus dem Blut von Hämophilie A-Patienten sowohl eine Normalisierung der Blutungszeit, als auch einen Anstieg des F VIII-Spiegels erreichen, und sie vermuten, daß dem Plasma der Patienten mit der Blutungsneigung der Åland-Inseln ein noch nicht näher definierbarer "Antiblutungsfaktor" fehle; außerdem dürfe die Existenz eines F VIII-stimulierenden Faktors angenommen werden.

Seither berichteten mehrere Autoren über ihre Erfahrungen mit Transfusionen von Plasma und Plasmaderivaten. Schulman (51) konnte bei einem seiner Patienten mit tiefgeköhltem Plasma eine auffallende Besserung bezüglich Blutungszeit, Prothrombinkonsumption und Thromboplastinbildung erreichen. Cornu und Mitarb. (11) halten auf Grund ihrer Therapieversuche bei 10 Patienten mit Morbus v. Willebrand die Existenz eines Antiblutungsfaktors in Normal- und Hämophilie A-Plasma für sehr wahrscheinlich. Bei 6 von 10 Patienten normalisierte sich die Blutungszeit.

Biggs und Matthews (8) berichten von einer Verkürzung der Blutungszeit nach Plasmatransfusionen. Sie sind allerdings der Meinung, daß der therapeutische Blutstillungseffekt ein besseres Kriterium der Antiblutungsaktivität des Plasmas darstelle, als die Blutungszeitbestimmungen. Dagegen äußern Marx und Jean (34) auf Grund der klinischen Erfahrung bei zahlreichen Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen, daß auch dieses Kriterium bei der schwer berechenbaren Blutungstendenz der Patienten nicht sehr verlässig sei.

Bezüglich der Struktur des "Antiblutungsfaktors" hat Owren folgende Vermutung: Bei dieser plasmatischen Substanz handle es sich um einen Aggregations-Cofaktor der Plättchen. Die Thrombocyten agglomerieren unter ADP, einen oder mehrere Cofaktoren gäbe es sicher im Plasma (46). Marx (38) hält diese Deutung für sehr fraglich; er konnte bei seinen Untersuchungen keine Verminderung der Aggregations-Cofaktor-Aktivität feststellen. Die Existenz des "Antiblutungsfaktors" ist also noch nicht erwiesen, doch die Therapieerfolge der genannten Autoren scheinen für diese Hypothese zu sprechen. Andere Autoren haben nach Transfusionen zwar den von Nilsson und Mitarb. beschriebenen Anstieg des

F VIII-Spiegels beobachtet, nicht jedoch die Normalisierung der Blutungszeit.

Borchgrevink und Mitarb. (9) halten sogar die Existenz eines "plasmatischen Antiblutungsfaktors" für fraglich, da sie mit Plasmainfusionen und Cohnfraktion I-Infusionen keine Normalisierung der Blutungszeit (Methode Duke) erzielen konnten. Achenbach bestätigt, daß es gelingen kann, mit Cohnfraktion I vorübergehend die Blutungszeit zu verkürzen und die Blutungsneigung bei der Angiohämophilie zu unterdrücken, warnt aber davor, allzu weite Schlüsse aus dem blutstillenden Effekt therapeutischer Maßnahmen zu ziehen. Nach seinen Erfahrungen sei die Wirkung der Cohnfraktion I auf die Blutungszeit geringer und weniger nachhaltig als auf den AHG-Spiegel und die Blutung selbst (1).

Marx (34) konnte weder mit Bluttransfusionen noch mit Cohnfraktion I oder Cohnfraktion I-0 eine Normalisierung der subaqualen Blutungszeit erreichen, höchstens eine Verkürzung der subaqualen Blutungszeit nach Marx-Ressel; er betont allerdings: "Eine Verkürzung mit fraglicher Deutbarkeit" (39).

Barrow und Graham (4) beobachteten nach Plasma-Transfusionen nur manchmal eine Verkürzung der Blutungszeit.

Während also die Meinungen bezüglich einer Normalisierung der Blutungszeit durch entsprechende Transfusionen sehr unterschiedlich sind, wird allgemein der von Nilsson und Blombäck beobachtete F VIII-Anstieg nach Transfusionen von Normalplasma oder Hämophilie A-Plasma bestätigt. Die schwedischen Forscher (44) bringen den "Antiblutungsfaktor", der für die Normalisierung der Blutungszeit verantwortlich sein soll, auch mit der Produktion oder der Aktivierung des F VIII in Zusammenhang.

Ähnlich berichten andere Autoren:

Biggs und Matthews (8) fassen den "Antiblutungsfaktor" von Nilsson als Faktor VIII - "Produktionskontrollfaktor" auf. Bernard und Mitarb. (11) sind der Meinung, daß ein "F VIII-stimulierender Faktor" im Plasma angenommen werden dürfe.

Nach den Erfahrungen der erwähnten Autoren soll der F VIII-stimulierende Faktor aus Hämophilie A-Plasma noch wirksamer gewonnen werden als aus Normalplasma. Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen würden demnach einen stärkeren F VIII-Anstieg auf Hämophilie A-Plasma aufweisen als auf Normalplasma. Dagegen halten Barrow und Graham (4) für erwiesen, daß der AHF-Stimulator in Normal- und Hämophilie A-Plasma in gleichen Mengen vorhanden sei. Sie verglichen die Mengen des "neusynthetisierten AHF" bei 4 Patienten mit "v. Willebrand's disease"; 3 Patienten erhielten Hämophilie A-Plasma, 1 Patient bekam Normalplasma. Die "Neusynthese" war in etwa bei allen Patienten gleich.

Jedenfalls ist die Tatsache, daß bei Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen der AHG-Spiegel durch AHG-freie Plasmafraktionen erhöht werden kann, Beweis für die Existenz eines AHG-Stimulators im Plasma. Mit welcher

Substanz diese AHG-stimulierende Wirkung zusammenhängt ist noch ungewiß.

Außerdem bleibt die Frage offen, ob bei v. Willebrand-Jürgens-Syndromen mit F IX- bzw. F VIII- und F IX-Mangel ebenfalls ein "stimulating Faktor" in Betracht kommt. Es liegt bisher keine Veröffentlichung über dieses Problem vor.

IV. HEREDITÄT

Für die v. Willebrand-Jürgens-Syndrome gilt autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Expressivität und unvollständiger Penetranz.

Mitglieder einer Familie können ganz verschieden schwer erkranken und selbst bei mehreren Untersuchungen eines Probanden variieren manche Befunde (1). Diese stark schwankende Expressivität läßt sich auch mit der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Kasuistik gut belegen. Vogel (58) hält es nicht für abwegig, an die Wirkung von Modifikationsgenen zu denken.

Barrow und Graham (4) berichten ausführlich von einer Sippe, bei der die Mutation von Personen weitergegeben wurde, die selbst völlig asymptomatisch sind. Solche Beobachtungen beschreiben auch andere Autoren.

Achenbach (1) unterscheidet nach diesen Manifestationsschwankungen zwei Erscheinungstypen:

1. Es treten in jeder Generation "Bluter" auf, die Anlage erweist hier starke Penetranz.
2. In etwa gleicher Häufigkeit gibt es Familien mit einer anderen Manifestationsvariante: Familien, in denen die Krankheit plötzlich in einer Generation manifest wird, während in der Ascendenz bisher keine Bluter oder nur Personen mit milder oder fraglicher Blutungsneigung auftraten.

Außerdem betont Achenbach, ein Teil der schweren "Angiohämophiliefälle" entstamme Blutsverwandtenehen. Er erklärt dies mit einer Penetranzsteigerung. Achenbach stellt außerdem zur Diskussion, ob die verschiedenen genealogischen Erscheinungstypen der "Angiohämophilie" nicht lediglich durch Unterschiede der Penetranz und Expressivität einer einheitlichen autosomal-dominanten Erbanlage voneinander verschieden sind.

Jedenfalls stellt die Tatsache, daß bei den v. Willebrand-Jürgens-Syndromen mehrere Hämostasedefekte einzeln oder kombiniert auftreten, genetisch ein bisher noch ungeklärtes Problem dar. Sollten all diese Symptome auf die Mutation eines einzigen Genlocus zurückzuführen sein? Vogel (59) hält eine

pleiotrope Wirkung des mutierten Gens auf Gefäße, Gerinnungsfaktoren und evtl. Thrombocyten für möglich.

Graham diskutierte 1959 eine andere Hypothese (16). Er meinte, "v. Willebrand's disease" käme in Familien vor, in denen sowohl AHF-Mangel, als auch ein leichter Capillarschaden erblich sei, und für jede der beiden Störungen wäre somit eine getrennte Anlage vorhanden. Die manifest Erkrankten seien doppelt heterozygot für beide autosomal-dominanten Anlagen.

Es würde sich also um ein zufälliges Zusammentreffen dieser beiden Störungen handeln und jede für sich müßte dann wesentlich häufiger vorkommen, als die Kombination beider Anomalien. Unter den 78 Familien, die im Rahmen dieser Arbeit anamnestisch erfaßt wurden, sind allerdings nur 2 Fälle, bei denen das zutreffen könnte.

Nach Achenbach (1) verliert diese "Mehr-Gen-Hypothese" an Wahrscheinlichkeit, wenn man die v. Willebrand-Jürgens-Syndrome mit noch weiteren Einzeldefekten berücksichtigt. Er zieht die Interpretierung dieser Blutungsdiathese mit kombinierten Hämostasedefekten auf dem Boden der Genwirknetz-Hypothese vor, mit der Vorstellung einer "Pleiotropie auf der Enzymstufe".

Ein weiteres Problem erörtert Graham (16) mit der Frage nach der AHF-Synthese: Die phänotypisch gleichartigen Störungen, partieller AHF-Mangel bei v. Willebrand's disease und x-linked Hämophilie A, zeigen, daß der Plasma-AHF-Spiegel von 2 getrennten Genen kontrolliert werden müsse. Die Dominanz des v. Willebrand's disease-Gens, die Recessivität des Hämophilie A-Gens und das einseitige Ergebnis gegenseitiger Transfusionen zwischen Patienten mit v. Willebrand's disease und Hämophilie A-Patienten (Ansteigen des AHF-Spiegels nur bei v. Willebrand's disease, nicht aber bei Hämophilie A) führten Graham und McLester (30) zu der Vermutung, daß die AHF-Synthese in mehreren Schritten vor sich geht. Das autosomale AHF-Gen könnte ein strukturelles sein, verantwortlich für die Grundsynthese des AHF-Moleküls, das x-chromosomale AHF-Gen ein regulatorisches.

Kürzlich untersuchten Barrow et al. (3, 18) das neusynthetisierte AHG bei v. Willebrand's disease-Patienten nach Transfusionen von Hämophilie A-Plasma. Das neusynthetisierte AHG war strukturell normal. Damit halten die Autoren die erwähnte Hypothese für gut belegt.

V. KASUISTIK

DER VERSCHIEDENEN TYPEN DER v. WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROME.

Aus dem hämostaseologischen Labor der I. Medizinischen Klinik
Leiter: Prof. Dr. R. Marx

1. KRANKENGUT

Von 1954 bis Ende des Jahres 1965 waren 202 Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen in der Ambulanzkartei verzeichnet. In 165 Fällen liegen zu den klinischen Befunden Anamnesen vor. Bei den erreichbaren Patienten wurde nochmals eine Befragung auf der Grundlage eines Frageschemas durchgeführt. Auf diese Weise konnte für 100 Patienten zusätzlich eine ausführliche Anamnese gewonnen werden. Von diesen 100 Patienten stammen 26 aus München, 17 aus Oberbayern, 12 aus Niederbayern, 39 aus dem übrigen Bundesgebiet und 6 Patienten aus dem Ausland.

Die 202 Fälle der Ambulanzkartei verteilen sich auf 101 Frauen, 69 Männer, 32 Kinder.

Nach dem Schweregrad der Blutungsneigung ergibt sich folgende Aufgliederung:

schwere Blutungsneigung	49 Patienten
sichere Blutungsneigung	122 Patienten
fragliche Blutungsneigung	31 Patienten

2. ANAMNESEN

Hinsichtlich des autosomal dominanten Erbgangs der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome ergab sich aus dem Krankengut der Ambulanz bei 79 Familien eine positive Familienanamnese. In 19 Familien sind zwei oder mehr untersuchte Patienten mit sicherer Blutungsneigung. Bei 46 Patienten ließen sich trotz eingehender Befragung keine Angehörigen mit Blutungsneigung ermitteln. Von 49 Patienten liegen diesbezüglich keine Angaben vor.

Ein zuverlässiges Zahlenverhältnis dürften die Ergebnisse der 100 Frageschemata zeigen:

Von 83 Familien haben 42 eine positive Familienanamnese. Bei 41 Patienten war nichts bekannt über eine Blutungsneigung Angehöriger.

Im Rahmen dieser Arbeit kann also der autosomal dominante Erbgang der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome mit 50,6 % der befragten Familien belegt

werden. Unvollständige Penetranz und variable Expressivität sind dabei in Betracht zu ziehen.

3. KLINISCHE SYMPTOMATOLOGIE DER v. WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROME

A) Befragungsergebnisse

Diese Darstellung bezieht sich auf 100 Patienten aus 83 Familien, bei denen die klinische Untersuchung durch eine ausführliche Befragung auf der Grundlage eines Frageschemas ergänzt werden konnte. Unter diesen Patienten sind 50 Frauen, 27 Männer, 23 Kinder.

Die 100 Fälle lassen sich in 5 Gruppen aufgliedern:

1) Schwere Blutungsneigung, familiär	17 Patienten
2) Sichere Blutungsneigung, familiär	35 Patienten
3) Fragliche Blutungsneigung, familiär	7 Patienten
4) Sichere Blutungsneigung, nicht familiär	27 Patienten
5) Fragliche Blutungsneigung, nicht familiär	14 Patienten

a) Erstmanifestation

Manifestationsalter

Bei den meisten der befragten Patienten manifestierte sich die Blutungsneigung in den ersten zwei Lebensjahrzehnten. Insgesamt beobachtet man eine starke Variabilität des Manifestationsalters. Die prozentuale Verteilung für den Krankheitsausbruch läßt jedoch ein Maximum in der Altersgruppe 4-6 Jahre erkennen. (s. Tabelle auf S. 17).

Verteilungstafel für das Manifestationsalter

Altersstufe	Zahl der Patienten in %
1 - 3 Jahre	13 %
4 - 6 Jahre	19 %
7 - 9 Jahre	12 %
10 - 12 Jahre	10 %
13 - 15 Jahre	9 %
16 - 18 Jahre	5 %
19 - 21 Jahre	9 %
22 - 24 Jahre	5 %
25 - 27 Jahre	4 %
28 - 30 Jahre	1 %
31 - 33 Jahre	4 %
34 - 36 Jahre	4 %
37 - 39 Jahre	0 %
40 - 50 Jahre	3 %
über 50 Jahre	1 %
ohne Angabe	1 %

Anlaß der ersten außergewöhnlichen Blutung

Bei der Erstmanifestation ist Nasenbluten in der überwiegenden Zahl der Fälle die erste auffällige Blutungserscheinung. Es folgen in der Häufigkeit Blutungen nach Zahnextraktionen, nach Verletzungen, nach Operationen.

Eine Zusammenstellung der Blutungslokalisationen für die Erstmanifestation zeigt, daß in einigen Altersstufen bestimmte Blutungsarten überwiegen. Im Alter zwischen 1 und 3 Jahren sind vor allem Blutungen nach Verletzungen der äußeren Haut oder der Schleimhaut die ersten Anzeichen für eine verstärkte Blutungsneigung. Zwischen 4 und 6 Jahren wird Epistaxis weitaus am häufigsten als erste auffällige Blutung genannt. Für die Altersgruppe 7-9 Jahre stellen Tonsillektomie-Nachblutungen neben Epistaxis den höchsten Anteil, während in den höheren Altersstufen Epistaxis nur noch selten als erste starke Blutung angegeben wird. Bei diesen Spätmanifestationen war der Blutungsanlaß häufig ein ärztlicher Eingriff, wie Zahnextraktion, Tonsillotomie, Tonsillektomie oder eine andere Operation. Relativ hoch ist auch der Anteil der Frauen, bei denen Menorrhagien oder postpartale Blutungen die ersten Anzeichen einer abnormen Blutungsbereitschaft waren.

Art der Blutung		Zahl der Patienten in ‰
Nasenbluten		30 ‰
Nachblutung nach Zahnextraktion		16 ‰
Verletzungsblutungen		16 ‰
Nachblutung nach Tonsillektomie		9 ‰
Nachblutung nach anderen Operationen		6 ‰
Magen-Darm-Blutung		4 ‰
Zahnfleischbluten		3 ‰
Nierenblutung		1 ‰
Gelenkbluten		1 ‰
Ohrblutung		1 ‰
Augenblutung		1 ‰
Frauen:	von 50 Frauen in ‰	
Menorrhagie	12 ‰	6 ‰
Postpartale Blutung	8 ‰	4 ‰
Myom-Blutung	2 ‰	1 ‰
(ohne Angabe		1 ‰)

Verteilung der verschiedenen Blutungslokalisationen bei der Erstmanifestation für die zahlenmäßig stärksten Altersstufen

Manifestations- alter	Zahl der Patienten	Anlaß der Blutung
1 - 3 Jahre	5	Verletzung der äußeren Haut
	5	Verletzung der Schleimhaut
	1	Operation
	2	Nasenbluten
4 - 6 Jahre	13	Nasenbluten
	2	Verletzung der äußeren Haut
	2	Verletzung der Schleimhaut
	2	Zahnextraktion
	1	(Untersuchung)
7 - 9 Jahre	5	Nasenbluten
	4	Tonsillektomie
	1	Zahnextraktion
	1	Zahnfleischverletzung
	1	Magenblutung
10 - 12 Jahre	4	Zahnextraktion
	3	Nasenbluten
	2	Menorrhagie
	1	Tonsillektomie
13 - 15 Jahre	3	Nasenbluten
	2	Menorrhagie
	1	Schnittverletzung
	1	Zahnextraktion
	1	Blutung aus dem Ohr
19 - 21 Jahre	4	Operation
	3	Zahnextraktion
	1	Geburt
	1	Nasenbluten

b) Blutungen und Blutungslokalisationen

Blutungen nach Operationen

Nachblutungen nach Operationen sind charakteristische Blutungserscheinungen der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen. Sie kommen prozentual häufiger vor als andere Blutungen, wohl auch deshalb, weil diese Blutungskrankheit oft erst anlässlich eines ärztlichen Eingriffs erkannt wird.

Von den erwähnten 100 Patienten wurden 61 Patienten ein oder mehrere Male operiert. Davon hatten 39 Patienten nach jeder Operation starke Nachblutungen. In 9 Fällen ist eine recht unterschiedliche Blutungsneigung nach Operationen zu beobachten. Diese Patienten litten nach manchen Operationen ebenfalls unter lebensbedrohlichen Nachblutungen, andere Operationen überstanden sie ohne Komplikationen.

Nachblutungen nach Operationen:

nach jeder Operation Nachblutungen	64 %
teils schwere, teils keine Nachblutungen	15 %

Die Fälle mit Nachblutungen nach jeder Operation überwiegen also bei weitem über die mit wechselnder Blutungsneigung nach Operationen.

Am häufigsten verzeichnet sind Nachblutungen nach Tonsillektomie (23 Patienten), nach Appendektomie (11 Patienten) und nach Nasenoperationen (8 Patienten).

Häufige Blutungserscheinungen

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeit
Nachblutung nach Zahnextraktionen	72 %
Hauthämatome	70 %
Nasenbluten	61 %
Zahnfleischbluten	41 %
Nachblutungen nach Verletzungen	78 %
Schnittbluten	28 %
Bißverletzungsbluten	28 %
Schürfverletzungsbluten	17 %
Hiebverletzungsbluten	5 %
uterine Blutungen (50 geschlechtsreife Frauen)	64 %
postpartale Blutungen	36 %
Menorrhagien	55 %
Metrorrhagien	14 %

Die häufigsten Blutungserscheinungen der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen sind Verletzungsblutungen, Blutungen nach Zahnextraktionen, Hauthämatome, Nasenbluten, uterine Blutungen und Zahnfleischbluten.

Von den "Nasenblutern" haben 6 Patienten fast täglich, 15 Patienten ein- bis zweimal pro Woche, 18 Patienten mehrmals im Monat starkes Nasenbluten. Durch die Blutungsneigung stark beeinträchtigt sind auch die Frauen, die zu einem hohen Prozentsatz an schweren uterinen Blutungen leiden. 7 Patientinnen haben Menorrhagien über 2 Wochen und länger.

Seltenere Blutungserscheinungen

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeit
Magen-Darmblutungen	20 %
Petechien	11 %
Gelenkblutungen	9 %
Blutungen nach Angina tonsillaris	8 %
Blutungen nach Impfungen	5 %
Nierenblutungen	5 %
Hämaturien	2 %
Augenblutungen	7 %
Ohrblutungen	2 %
Hirnblutungen	2 %
Lungenblutungen	1 %
Stirnhöckerblutung	1 %

Magen-Darmblutungen wurden bei 1/5 der Patienten verzeichnet. Seltenere kamen Gelenkblutungen, Blutungen nach Angina tonsillaris, Blutungen nach Impfungen, Nierenblutungen und Augenblutungen vor. Die übrigen Blutungserscheinungen traten nur vereinzelt auf.

5 Patienten zeigten Blutungserscheinungen nach Impfungen. Bei 2 Patienten waren es lokale Nachblutungen, ein Patient hatte verstärkte Blutungsbereitschaft nach Polio-Impfung, drei Patienten litten nach Pockenimpfung unter stärkerem Nasenbluten als sonst.

Blutungserscheinungen im Mundbereich

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeit
Blutungen beim Zahnwechsel	15 %
Blutungen nach Milchzahnextraktionen	25 %
Blutungen nach Extraktion bleibender Zähne	72 %
Zahnfleischbluten	41 %
Blutungen nach Bißverletzungen	28 %
spontane Blutungen der Mundschleimhaut	7 %

Im Mundbereich dominieren die Blutungen nach Zahnextraktionen, eines der wichtigsten Symptome dieser Blutungsdiathese. Die genaue Auswertung ergibt folgende Aufteilung: 24 Patienten haben noch ein vollständiges Gebiß, bei 76 Patienten sind ein oder mehrere Zähne extrahiert worden. Von diesen 76 hatten 55 Patienten Nachblutungen, 19 Patienten keine Nachblutung, 2 Patienten bei Praemedikation keine Nachblutung.

Dauer der Nachblutung nach Zahnextraktion	Anzahl der Patienten
1 - 2 Stunden	4 Patienten
2 - 4 Stunden	11 Patienten
5 - 8 Stunden	5 Patienten
1 Tag	6 Patienten
2 Tage	12 Patienten
3 - 5 Tage	8 Patienten
1 - 3 Wochen	7 Patienten
Blutstillung erst nach Transfusion	2 Patienten
	55 Patienten

Schwieriger zu ermitteln ist der Anteil der Nachblutungen nach Milchzahnextraktionen. Lediglich für Kinder bekommt man zuverlässige Auskünfte. Erwachsene können sich kaum erinnern, es sei denn, diese Nachblutungen waren auffällig stark und erforderten ärztliche Behandlung. Der tatsächliche Anteil der Nachblutungen nach Milchzahnextraktionen dürfte über 25 % liegen. Ähn-

lich ist es beim Zahnwechsel; die genannten 15 % verteilen sich vorwiegend auf jüngere Patienten.

Dagegen wurden die Fragen bezüglich Zahnfleischbluten und Blutungen der Mundschleimhaut von allen Patienten ausführlicher beantwortet. 13 Patienten haben immer, 28 Patienten oft Zahnfleischbluten. Spontane Blutungen der Mundschleimhaut traten nur bei Patienten auf, die auch unter stärkerem Zahnfleischbluten litten. Von 28 Patienten, die stärkere Blutungen nach Bißverletzungen nannten, kamen bei 8 Patienten diese Blutungen erst nach mehreren Stunden zum Stehen.

Kieferoperationen scheinen bei Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen fast immer ausgedehnte Nachblutungen zur Folge zu haben; Von 7 Patienten, die operiert wurden, blieb nur in einem Fall eine stärkere Nachblutung aus. Dieser Patient war jedoch durch eine Plasmainfusion vorbereitet worden.

c) Besondere Merkmale

der Blutungstypen der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome

Besondere Merkmale	prozentuale Häufigkeit
Die Blutungen treten nur spontan auf	47 %
Die Blutungen treten teils spontan, teils nach Verletzungen auf	10 %
Die Blutungen treten nur nach Verletzungen auf	24 %
Unfälle ohne abnorme Blutungen	11 %
Nachlassen der Blutungsneigung	52 %
Kein Nachlassen der Blutungsneigung	22 %
Bluttransfusionen	36 %
Cohnfraktion I	5 %

4 Patienten bekamen bisher mehr als 100 Bluttransfusionen. "Blutarmut" wurde festgestellt bei 25 %.

Einflüsse, die die Blutungsneigung verstärken	prozentuale Häufigkeit
Frühjahr	10 %
Herbst	12 %
(davon Frühjahr und Herbst 8 %)	
"Stress":	
Erkältungskrankheiten	20 %
körperliche Belastung	16 %
seelische Belastung	18 %
Genußmittel (Alkohol und Kaffee)	14 %

Insbesondere die "Nasenbluter" glauben, unter den genannten Einflüssen eine Verstärkung der Blutungsneigung festzustellen, Frauen leiden unter verstärkten Menorrhagien.

d) Sozialgeschichte

Behinderung auf Grund der Blutungsneigung:

Fehlen in der Schule:	17 Patienten
Beruflich behindert:	18 Patienten
Berufswechsel:	13 Patienten
Berufsunfähigkeit:	5 Patienten
Erwerbsunfähigkeit:	7 Patienten
Verzicht auf Sport:	22 Patienten

Diese Aufstellung zeigt, daß auch soziale Fragen bei den Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen eine Rolle spielen. Insbesondere bei jungen Mädchen sind Schul- und Berufsausbildung durch Menorrhagien gestört. Zur Zeit der Menarche sind manche Mädchen stark beeinträchtigt; 9 Patientinnen gaben die Dauer der ersten Monatsblutung mit mehreren Wochen an.

Einige Patienten glauben, daß sie auf Grund ihrer Blutungskrankheit schnell ermüden und weniger leistungsfähig sind. Wiederholte stationäre Behandlungen behindern im Beruf und führen zu erheblichen finanziellen Belastungen. Doch die Mehrzahl der Patienten äußert sich positiv zu Fragen der sozialen Situation.

22 Patienten gaben an, wegen ihrer Blutungsdiathese auf eine Sportart verzichten zu müssen; andererseits betonten etwa 40 Patienten, daß sie mehrere Sport-

arten betreiben und hinsichtlich ihrer Blutungskrankheit keine besondere Rücksicht nehmen.

Insgesamt ist die soziale Situation der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen wesentlich günstiger als die der Hämophilen. Die sehr schweren Fälle ausgenommen, sind diese Patienten gegenüber Gesunden beruflich kaum benachteiligt.

B) Kombinierte Auswertung

Den vorausgegangenen Ausführungen zur klinischen Symptomatologie für 100 Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen, deren klinische Untersuchung durch eingehende Befragung ergänzt werden konnte, sei eine kombinierte Auswertung aller vorhandenen Anamnesen (163 Fälle) hinsichtlich der Blutungslokalisationen angefügt.

Häufige Blutungserscheinungen

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeit
Hauthämatome	49 %
Nasenbluten	58 %
Zahnfleischbluten	26 %
Nachblutung nach Verletzungen	73 %
Menorrhagien	35 %
postpartale Blutungen	18 %

Seltenere Blutungserscheinungen

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeit
Magen-Darmblutung	16 %
Petechien	9 %
Gelenkblutungen	6 %
Blutungen nach Angina tonsillaris	5 %
Blutungen nach Impfungen	3 %
Nierenbluten	4 %
Hämaturien	1 %
Augenblutungen	6 %
Ohrblutungen	3 %
Hirnblutungen	3 %
Lungenblutungen	1/2 %

Bei 38 % der Fälle wurden hier nur die im Rahmen der klinischen Untersuchung gewonnenen Anamnesen verwertet. Für die Blutungserscheinungen Nasenbluten, Verletzungsbluten und Menorrhagien ergibt sich eine annähernde Übereinstimmung der prozentualen Häufigkeit mit der ersten Auswertung für 100 Fälle, doch in allen anderen Punkten differieren die Ergebnisse stark. Für Nachblutungen nach Operationen und Zahnextraktionen lassen sich überhaupt keine genauen Werte nennen, da die Bezugsgröße (Anzahl der operierten Patienten) aus der Ambulanzkartei nicht mit Sicherheit zu ermitteln ist.

Persönliche Befragungen haben immer wieder gezeigt, daß viel Geduld und ein unverhältnismäßig hoher Zeitaufwand erforderlich sind, um genaue Angaben zu erhalten, wozu im Rahmen einer klinischen Untersuchung weitgehend die Möglichkeiten fehlen.

4. DIE WICHTIGSTEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

der Patienten mit sicheren, familiären v. Willebrand-Jürgens-Syndromen

A) Fälle mit verlängerter Blutungszeit ohne andere pathologische Befunde

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungslokalisationen	subaquale Blutungszeit
1.	F.A. m.	Mutter siehe Nr. 34, Großmutter mü Men	E, Zx, Z	über 13 Min.
2.	G.Ch. w.	Schwester: Vbl	E, Zx, Z, Vbl	über 80 Min.
3.	G.G. w.	siehe Nr. 2	Vbl	8 Min. 20 Sek.
4.	G.Th. w.	Bruder Schwester Blutungsneigung	MDbl, Men	10 Min. 30 Sek.
5.	N.A. w.	Tochter: Blutungs- neigung	MDbl, Z, H	12 Min. 30 Sek.
6.	F.A. m.	Bruder: Blutungs- neigung	E, Zx, H, Vbl, Gbl	22 Min.
7.	L.M. m.	Mutter: H, Vbl	Tbl, MDbl	12 Min.
8.	P.A. m.	Vater E, Bruder E, Schwester E	E	6 Min. 33 Sek. 10 Min.
9.	Sch.A. w.	Mutter E, Schwester ebenfalls Blutungsneig.	Men, E	8 Min. 38 Sek.
10.	P.G. w.	Mutter: Z, Bruder Subduralhämatom	Zx, H	
11.	F.A. m.	Mutter ebenfalls Blutungsdiathese	E, H, Vbl	über 30 Min.
12.	J.B. w.	Großmutter: Zx	Zx, Tbl, Men	5 Min. 22 Sek.

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit
13.	L.D. m.	Großmutter mü und Mutter ebenfalls Blu- tungsdiathese	E, Vbl	
14.	P.C. w.	Mutter und Schwester Blutungsdiathese	E, Tbl, p.Bl, OpBl, Z, H, Vbl	7 Min. 40 Sek.
15.	Sch.O. w.	Sohn: E	Men, P.Bl, rezid. Glaskörperbl	10 Min.
16.	W.M. w.	Bruder, Schwester und Mutter: E	E, Zx, Z, Vbl	8 Min.
17.	F.M. w.	Sohn und Tochter ebenfalls Blutungs- neigung E, Vbl, H	Men, E, Zx, Z, MDbl, Nbl, Opbl	6 Min. 8 Sek.
18.	H.M. m.	Tochter Zx, Vater und Mutter ebenfalls Blutungsneigung	Zx, E, MDbl	über 19 Min., über 15 Min.
19.	A.F. m.	Onkel mü ebenfalls Blutungsneigung	Zx, MDbl, H, Opbl, Vbl, Gbl	über 6 Min.
20.	G.R. w.	Mutter: Zx Schwester(EZ) Zx	Zx	über 18 Min.
21.	M.B. w.	Vater ebenfalls Blutungsneigung	Zx, E, Men, Tbl	6 Min. 25 Sek.
22.	M.A. w.	Mutter: E, 2 Schwestern: Men	Men	inconstant pathol. 9 Min. 45 Sek., 8 Min., 4 Min., 5 Min.
23.	M.K.H. m.	Großvater mü eben- falls Blutungsneigung	E, Z, H, Vbl	9 Min. 10 Sek.
24.	P.S. w.	Vater: Zx, Schwester ebenfalls Blutungs- neigung	E, H	9 Min. 20 Sek.

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit
25.	S.R. w.	Mutter: siehe Nr. 26	E, Z, Vbl, Opbl	über 20 Min.
26.	S.V. w.	siehe Nr. 25	Zx, E, Men, Nbl, Vbl, Opbl, H	
27.	B.A. w.	Bruder: E	E, Zx, Z, H, Men, p.Bl	11 Min. 20 Sek.
28.	G.J. w.	Mutter: E, p.Bl, Tochter: E, Tante mü verblutet	p.Bl, E, Zx, Z, H, Bl nach Angina tons., örtl. Bl nach Pockenimpfg.	27 Min. 6 1/2 Sek.
29.	G.M. w.	Schwester: siehe Nr. 39 Tochter: E, H	E, p.Bl.	über 24 Min.
30.	H.G. w.	Sohn: ebenfalls verl. Blutungszeit 8 Min. 50 Sek.	Zx, Tbl	6 Min. 50 Sek.
31.	Da.M. m.	Tante mü: Zx, deren Sohn: Vbl	Zx, E nach Verl. Opbl, Tod nach Apoplexie	6 Min. 42 Sek. 5 Min. 50 Sek. 7 Min. 20 Sek. 3 Min. 57 Sek.
32.	Sch.A. w.	Vater: E, dessen Bruder verblutet, 1 Kind: Hirnblutung bei Geburt (Steiß- lage), Bruder: E	Zx	8 Min. 30 Sek. 5 Min. 50 Sek.
33.	H.J. m.	Mutter: Men	Z, MDbl, E, H	über 9 Min.

B) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit
und F VIII-Defizit
(Biggs-Test oder quantitativ nach Geiger-Duckert und Koller)

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F VIII-Def.
34.	F.Th. w.	Mutter: Men Sohn: siehe Nr. 1	E, Men, Zx	über 37 Min. F VIII verm.
35.	G.J. m.	2 Brüder ebenfalls Blutungsneigung	E, Nbl, Gbl	über 60 Min. F VIII verm.
36.	L.H. m.	Vater und Mutter E	E, Z, Vbl, H, Opbl	7 Min. 15 Sek. F VIII verm.
37.	M.M. w.	Vater: E, Zx	Men, Zx, p.Bl.	15 Min. F VIII grenz- wertig
38.	Ca.F. m.	Mutter: Men Sohn: Tbl	E, MDbl, Zx	über 30 Min. F VIII verm.
39.	Bl.R. w.	Schwester: Nr. 29 Nichte: s. Nr. 29	Z, Zx, H, Men Opbl	27 Min. F VIII verm.
40.	P.M. m.	Mutter: E	E, Vbl	15 Min. F VIII leicht vermindert
41.	R.E. m.	Bruder: Z, E, Onkel: Zx, Tante: Zx, Cousine: Zx, Men, Großonkel: verblutet nach Mistgabelver- letzung (alle mü)	Ohrbl, Gbl, Zx, Vbl: Transfusion	12, 15, 16, 21 Min. F VIII 4 %
42.	W.W. m.	2 Vettern mü; Blutungsneigung	Zx, Z, H, Vbl, Gbl, Opbl	8 Min. F VIII verm.
43.	D.R. m.	Mutter und Schwe- ster: Men, 1 Schwester: E	Men	7 Min. 30 Sek. 6 Min. 7 Sek. F VIII 36 %

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F VIII - Def.
44.	Gl. R. m.	väterlicherseits: Groß- mutter an Varicenbl verbluter, Vater: E, 3 Onkel an Hämop- tysen verbluter, 1 Schwester verbl. 1 Bruder ebenfalls Blutungsdiathese	E, wegen E häufig Trans- fusionen	20 Min. F VIII 25 %
45.	H. I. w.	mütterlicherseits: Urgroßmutter: E, Großmutter: H, Mutter: p. Bl	Zx, Z, E, Men, Hämaturie	7 Min., 7 Min. 30 Sek. F VIII verm.
46.	L. H. m.	Mutter: ebenfalls Blutungsneigung	Zx, Z, Vbl, E intraoculare Bl nach Kontusion des Auges, Nach- bl nach Augen- enneleation	7 Min. 40 Sek. F VIII 30 %
47.	St. H. m.	väterlicherseits: Bruder, Stiefschwe- ster, Schleimhautbl	Zx, Z, E, Opbl, Nbl, Augenbl	über 20 Min. F VIII verm.
48.	v. G. U. w.	mütterlicherseits: Großmutter: Zx, H, Petechien, Mutter: Tbl, H, Petechien, Vbl	Tbl, H, Petechien Opbl	9 Min. 40 Sek. F VIII grenz- wertig
49.	K. K. m.	6 Geschwister: E	E, Tbl	15 Min. F VIII 15 %
50.	G. W. m.	Mutter: E, Schwester: E, Men, Tochter: E	MDbl	über 20 Min. F VIII 48 %
51.	K. O. m.	Mutter: Men, Zx	Z, Zx, Vbl, Opbl	13 Min. F VIII verm.

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F VIII - Def.
52.	R. A. m.	Großvater mü und Mutter: E		12 Min. F VIII verm.
53.	Sch. P. m.	Vater: leichte Blutungsneigung	Vbl	über 15 Min. F VIII stark vermindert
54.	N. H. m.	Tochter ebenfalls verl. Blutungszeit, Tbl	Zx, H, MDbl	11 Min., 8 Min. 4 Sek. F VIII verm.

C) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit
und F IX-Defizit
(Biggs-Test oder quantitativ nach Geiger-Duckert und Koller)

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F IX - Def.
55.	O. M. w.	2 Töchter: Blutungsdiathese	E, p. Bl	9 Min. F IX verm.
56.	H. M. w.	Mutter: Nr. 55 Zwillingschwester: Nr. 57	Men, Z, Zx, H, Petechien, Opbl	9 Min., 8 Min. 40 Sek. 11 Min. 50 Sek. F IX mäßig ver- mindert
57.	O. H. w.	Mutter: Nr. 55, Zwillingschwester: Nr. 56	Men, Z, Zx, E, MDbl, H, Opbl	6 Min. 24 Sek. 7 Min. 18 Sek. F IX 46 %
58.	P. A. w.	Bruder: Z, E, MDbl, 1 Schwester: s. Nr. 59 1 Schwester: Men	E, Men, MDbl, H, Zx, Z, Vbl	über 20 Min. F IX 19 %, F IX 32 %

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F IX - Def.
59.	P.E. w.	Schwester: siehe Nr. 58	E, Z, Zx, Vbl, Men, MDbl, H	über 25 Min. F IX 50 %
60.	U.H. m.	Bruder: Vbl, Zx, H, Vetter mü ebenfalls Blutungsneigung	Vbl, E, Zx	7 Min. 4 Sek. F IX verm.
61.	B.M. w.	1 Tochter: Men, Tbl, 1 Sohn ebenfalls Blu- tungsneigung	Men	9 Min. 10 Sek. F IX verm.
62.	E.Th. w.	Bruder: Zx, Z, Vbl, Schwester: Men, E, Mutter: E, Bruder und Schwester der Mutter: Blutungsneigung	Men, MDbl, E, Opbl, Hirnbl	6 Min. 20 Sek. 10 Min. F IX 50 %
63.	Sch.H. w.	Mutter: Men	Men, H, Vbl	8 Min. 20 Sek. F IX 20 %
64.	Sch.O. w.	Bruder: E	Men, Opbl, H, Petechien, Augenbl	13 Min. F IX leicht vermindert
65.	H.F. m.	2 Schwestern eben- falls Blutungsneigung	Zx, Vbl	27 Min. 9 Sek. F IX leicht vermindert
66.	W.H. w.	Bruder ebenfalls Blu- tungsneigung	Zx, Men	über 12 Min. F IX 22 %
67.	M.O. w.	Sohn ebenfalls Blutungsneigung	E, H, Men, Gbl, p.Bl, Zx, Z, Vbl	6 Min. 8 Sek. F IX leicht vermindert
68.	St.M. w.	Tochter: E	Zx	11 Min. 10 Sek., 9 Min. 50 Sek. F IX 19 %
69.	R.R. w.	Großmutter vä: Blutungsneigung	Men, Z, Opbl, Tbl, Vbl	17 Min., 7 Min. 54 Sek. F IX 14 %

D) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit
und F VIII + F IX-Defizit
(Biggs-Test oder quantitativ nach Geiger-Duckert und Koller)

Lfd. Nr.	Name	Familienanamnese	Blutungs- lokalisationen	subaquale Blutungszeit F VIII - und F IX - Def.:
70.	L.J. jun. m.	Großfamilie 17 Bluter: E	E	über 30 Min. F IX 7 % F VIII 12 %
71.	Sch.O.	2 Brüder: Zx, 2 Vettern mü: Zx	Zx	über 10 Min. F VIII und F IX leicht vermindert
72.	K.A. w.	Schwester: leichte Blutungsneigung, H, Onkel mü und dessen Sohn: Zx	Men, Zx, H, E, Glaskörperbl, Waschpetechien	über 33 Min. F VIII 17 % F IX 24 %
73.	B.A. w.	Mutter: p.Bl, E, Z, 2 Schwestern: E	E, H	7 Min. 56 Sek. F VIII 46 % F IX 29 %

Abkürzungen:

H: Haut-Hämatome	p.Bl.: postpartale Blutungen
E: Epistaxis	Opbl: Nachblutung bei Operationen
Z: Zahnfleischbluten	MDBl: Magen-Darmblutungen
Zx: Zahnextraktionsblutungen	Gbl: Gelenkbluten
Vbl: Verletzungsbluten	Nbl: Nierenbluten
Tbl: Nachblutung nach Tonsillektomie	m: männlich
Men: Menorrhagien	w: weiblich

5 familiäre Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit konnten nicht sicher als v. Willebrand-Jürgens-Syndrome eingeordnet werden.

5. BESCHREIBUNG EINIGER KRANKHEITSBILDER

von verschiedenen Typen der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome

- A) Fälle, bei denen außer der verlängerten subaqualen Blutungszeit keine weitere Hämostasestörung nachweisbar ist.

Fall 1: Fa.A., 28 Jahre

Der Patient hat 2 Geschwister; ein Bruder litt ebenfalls unter verstärkter Blutungsbereitschaft, er starb mit 23 Jahren nach einer Rückgratverletzung. Bei dem Patienten manifestierte sich die Blutungsdiathese im Alter zwischen 6 und 7 Jahren. Die ersten Blutungserscheinungen waren Blutungen beim Zahnwechsel, Blutungen aus einer Platzwunde am Kopf, die über eine Woche andauerten. Starkes Nasenbluten nach einer Verletzung konnte nur durch Bluttransfusionen gestillt werden. Milchzahnextraktionen führten zu tagelangen Nachblutungen, bleibende Zähne wurden bisher noch nicht extrahiert. Nach Verletzungen der äußeren Haut und nach Bißverletzungen der Zunge oder der Wangenschleimhaut blutet es ebenfalls tagelang. Der Patient leidet oft unter Gelenkblutungen. Weitere Blutungserscheinungen: Hauthämatome, Petechien, Blutungen nach Angina tonsillaris, Kehlkopfblutung, Stirnhöckerblutung. Der Patient beobachtet eine Verstärkung der Blutungsbereitschaft im Frühjahr, im Herbst, bei Erkältungskrankheiten und nach körperlicher Belastung.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 22 Min.

Lee, White: 30 Min.

Quick-Index: 90

Thrombocytenzahl: 225600/mm³

Fall 2: F.A., 24 Jahre

Die Mutter des Patienten leidet ebenfalls an der Blutungsdiathese. Die Großmutter mütterlicherseits hatte Menorrhagien, seine 2 Geschwister haben keine abnorme Blutungsbereitschaft.

Seit dem 4. Lebensjahr hatte der Patient Nasenbluten bis zu 12 Stunden mehrmals pro Woche, während der letzten Jahre ist die Epistaxis-Neigung schwächer geworden. Im Alter von 20 Jahren trat starkes Zahnfleischbluten auf, das nach 1 1/2 Jahren nachließ. Nachblutungen nach Zahnextraktionen halten bis zu 4 Wochen an. Eine Appendektomie überstand der Patient ohne Nachblutung.

Blutungszeit:

(Duke-Papier: 33 Min., 45 Min.)

subaquale Blutungszeit: 11 Min., 13 1/2 Min.

Fall 3: G.F., 28 Jahre

In der Familie ist kein weiterer Fall mit Blutungsneigung bekannt.

Die abnorme Blutungsbereitschaft der Patientin fiel erst im 15. Lebensjahr auf, als es aus einer Schnittwunde am Fuß 3 Tage blutete. Die Patientin leidet unter Epistaxis, Zahnfleischbluten, Verletzungsbluten, Menorrhagien, Metrorrhagien; mit 27 Jahren traten Ohrblutungen auf.

Nach Zahnextraktionen hielten die Nachblutungen trotz Praemedikation bis zu 2 Tagen an. Die Patientin hatte bei ihren zwei Geburten so starke Nachblutungen, daß Bluttransfusionen notwendig wurden. Mit 22 Jahren mußte sie sich einer Uterusextirpation unterziehen; wegen starker Nachblutungen bekam sie wieder Bluttransfusionen. Eine Appendektomie führte ebenfalls zu schweren Nachblutungen.

Insgesamt bekam die Patientin 10 Bluttransfusionen und einmal Cohnfraktion I. Subaquale Blutungszeit: 6 Min. 25 Sek.

Fall 4: Sch. M., 43 Jahre

Die Patientin gibt an, daß in ihrer Familie kein weiterer Fall von hämorrhagischer Diathese bekannt sei.

Die Blutungsneigung der Patientin fiel zum ersten Mal beim Zahnwechsel auf; als Kind hatte sie Nachblutungen nach Milchzahnextraktionen, Zahnfleischbluten und täglich Nasenbluten. Mit 12 Jahren traten von der Menarche an starke Menorrhagien auf, Nasenbluten und Zahnfleischbluten verstärkten sich nach Pockenimpfung. Weitere Blutungserscheinungen der Patientin sind: Hauthämatome, Blutungen nach Angina tonsillaris, Verletzungsblutungen, Magenblutungen, Nachblutungen nach Extraktion bleibender Zähne und postpartale Blutungen.

Die Patientin hatte Operationsnachblutungen nach Uterusextirpation (Bluttransfusion), nach Magenresektion (2 Bluttransfusionen), nach Gallenoperation (Bluttransfusion). Außerdem bekam die Patientin zwe. Bluttransfusionen nach Magenblutungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 9 Min. 10 Sek.

Lee, White: 18 Min.

Quick-Index: 90

Thrombocytenzahl: $188400/\text{mm}^3$

Fall 5: F.A., 7 Jahre

Die Mutter leidet ebenfalls an der Blutungsdiathese.

Das Kind hatte erstmals eine stärkere Blutung nach einer Verletzung am Kinn mit 1 1/2 Jahren. Seither traten häufig stundenlange Blutungen nach Verletzungen auf. Weitere Blutungserscheinungen: Nasenbluten, Hauthämatome, Blutungen beim Zahnwechsel.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: über 30 Min.

Thrombocytenzahl: $217200/\text{mm}^3$

Lee, White: 9 Min.

TEG: r - 11 Min. 30 Sek., k_1 - 12 Min., mE - 92

Quick-Index: 80

Serum-Biggs-Test: pathologisch

Fall 6: F.M., 37 Jahre

Beide Kinder der Patientin haben eine Blutungsneigung. Der Sohn, 6 Jahre alt, hat Epistaxis, Hauthämatome, Blutungen nach Verletzungen (nach einer Platzwunde am Kopf wurde ein Klinikaufenthalt notwendig). Die Tochter, 5 Jahre alt, hat ebenfalls Epistaxis und Hauthämatome.

Die Patientin selbst litt seit der Menarche unter starken Menorrhagien, bei beiden Geburten kam es zu Nachblutungen. Nach der zweiten Geburt traten die Periodenblutungen im Abstand von 1-2 Wochen auf, die nachfolgende Uterusexstirpation führte zu stärkeren Nachblutungen. Zu weiteren Operationsnachblutungen kam es bei Strumaoperation (Bluttransfusion) und bei einer Kieferoperation. Dagegen überstand die Patientin Tonsillektomie und Appendektomie ohne besondere Blutungen. Weitere Blutungserscheinungen: Epistaxis, Zahnfleischbluten, Schnittbluten, Nachblutungen nach Zahnextraktionen, Magen-Darinblutungen, Hämaturien und Hauthämatome. Außerdem klagt die Patientin über Gelenkschmerzen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 6 Min. 8 Sek.

Thrombocytenzahl: $247200/\text{mm}^3$

Lee, White: 13 Min.

Quick-Index: 80

Fall 7: H.M., 59 Jahre

Vater, Mutter und eine Tochter des Patienten haben ebenfalls eine Blutungsneigung.

Der Patient hatte seit seiner Kindheit Nasenbluten etwa einmal pro Woche, mit 23 Jahren Nachblutungen nach Zahnextraktionen, im Alter von 49 Jahren starke Magenblutungen. Es wurde eine Magenresektion durchgeführt, die der Patient ohne Nachblutungen überstand. Erst 7 Monate später traten wieder starke Magenblutungen auf; seither mußte der Patient wegen Magenblutungen zweibis dreimal pro Jahr ins Krankenhaus, er bekam insgesamt 80 Bluttransfusionen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: über 15 Min., über 19 Min.

Thrombocytenzahl: $157900/\text{mm}^3$

TEG: r - 5 Min., k_1 - 5 Min., mE - 117

Fall 8: F.W., 14 Jahre

In der Familie ist kein weiterer Fall von hämorrhagischer Diathese bekannt. Der Patient hatte im 2. Lebensjahr die erste auffällige Blutung: nach Verletzung des Rachens mit einem Stockende blutete es 1 Woche lang. Beim Zahnwechsel traten Blutungen über Tage auf, einige Male wurden deshalb Bluttransfusionen notwendig. Extraktionen wurden vermieden, teilweise sind jetzt mit 14 Jahren noch Milchzähne vorhanden. Seit einem Sturz beim Schlittenfahren kam es zu wiederholten Nierenblutungen. Weitere Blutungserscheinungen: Blutungen nach Bißverletzungen der Mundschleimhaut, Blutungen der Rachenschleimhaut nach Heben schwerer Lasten, einige Male Nasenbluten.

subaquale Blutungszeit: 15 Min., 8 Min.

Fall 9: H.J., 4 Jahre

Die Mutter leidet an Menorrhagien.

Der Patient selbst hatte mit 1 1/2 Jahren zum ersten Mal eine starke Blutung über 3 Tage nach einer Zahnfraktur (Stoß). Außerdem leidet er unter Epistaxis, Verletzungsblutungen, Zahnfleischbluten, Magen-Darmblutungen und Hämatomen. Bei Hitze und bei Aufregungen beobachtet die Mutter verstärktes Nasenbluten. Bisher wurden 8 Bluttransfusionen und Cohnfraktion I-Infusionen (genaue Anzahl unbekannt) notwendig.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 9 Min. ³

Thrombocytenzahl: $154800/\text{mm}^3$

Lee, White: 5 Min.

Quick-Index: 84

Fall 10: S. J., 39 Jahre

Die Tochter der Patientin hat seit ihrem 7. Lebensjahr Nasenbluten, Verletzungsbluten, Zahnfleischblutungen und blutete lang nach Tonsillektomie, Appendektomie, sowie nach einer Darmoperation (subaquale Blutungszeit 20 Min.).

Die Patientin selbst leidet seit ihrer Kindheit an Epistaxis, Zahnextraktionsnachblutungen (bei Extraktionen von Milchzähnen und bleibenden Zähnen), Verletzungsbluten, Nierenblutungen, Hauthämatomen, Petechien. Seit der Menarche mit 12 Jahren hatte sie Menorrhagien, zeitweilig Metrorrhagien. Bei ihren drei Geburten traten Nachblutungen auf. Zu Operationsnachblutungen kam es nach Tonsillektomie, nach Uterusoperation und nach einer Nierenoperation. Bisher hat die Patientin 16 Bluttransfusionen bekommen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 23 Min.

subaquale Blutungszeit bei 7⁰ Cels.: 16 Min.

Thrombocytenzahl: 129000/mm³

Fall 11: K. M., 24 Jahre

Der Patient hatte erstmals mit 17 Jahren nach einer Septumoperation lebensbedrohliches Nasenbluten. Er erhielt 4 Bluttransfusionen, doch die Blutung kam erst nach Unterbindung der Carotis externa zum Stehen. 6 Jahre später wurde wegen unstillbarer Epistaxis nochmals ein Krankenhausaufenthalt notwendig.

Bei Tonsillektomie traten ebenfalls Nachblutungen auf, Zahnextraktionen überstand der Patient ohne besondere Blutungen. Weitere Blutungssymptome hat der Patient nicht.

Subaquale Blutungszeit: 9 Min. 40 Sek.

Fall 12: Sch. G., 25 Jahre

Der Patient und seine zwei Brüder sind Albinisten. Ein weiterer Fall von hämorrhagischer Diathese ist in der Familie nicht bekannt.

Der Patient blutete zum ersten Mal außergewöhnlich stark mit drei Jahren nach einer Verletzung am Finger. Seit seiner Kindheit hat er Epistaxis etwa

einmal pro Woche. Von drei Zahnextraktionen führte eine zu Nachblutungen (1 Tag). Mit 21 Jahren mußte sich der Patient erstmals einer Dünndarmoperation unterziehen. Er blutete beim Kontrasteinlauf 1/2 Stunde und hatte starke Operationsnachblutungen. 11 weitere Darmoperationen in den folgenden 3 Jahren führten ebenfalls zu Nachblutungen. Es wurden insgesamt 120 Bluttransfusionen notwendig.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 15 Min.

Thrombocytenzahl: $236000/\text{mm}^3$

Lee, White: 8 Min. 30 Sek.

Quick-Index: 95

Fall 13: Gr. J., 33 Jahre

Eine Tochter der Patientin hat Epistaxis, eine Tante mütterlicherseits ist verblutet.

Die Patientin selbst hatte bei der ersten Geburt starke Nachblutungen, nach Zahnextraktionen 3-5 Tage Nachblutungen, bei 2 Curettagen ebenfalls Nachblutungen. Außerdem leidet sie unter Epistaxis, Zahnfleischbluten, Blutungen nach Angina tonsillaris, Hauthämatomen. Bei Dentitio difficilis traten leichte Blutungen über mehrere Tage auf. Pockenimpfung führte zu lokalen Blutungen und zu einer Verstärkung der Blutungsneigung.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 27 Min. 6,5 Sek.

Thrombocytenzahl: $128400/\text{mm}^3$

Fall 14: V. M., 65 Jahre

Die Patientin hatte seit der Menarche wochenlang anhaltende Menorrhagien. Mit 14 Jahren wurde aus diesem Grunde eine Röntgenkastration notwendig. Außerdem hatte sie häufig Epistaxis und Magen-Darmblutungen.

Insgesamt bekam die Patientin 8 Bluttransfusionen.

Hämostaseologische Befunde:

Blutungszeit nach Duke: 6 Min.

Thrombocytenzahl: $184800/\text{mm}^3$

TEG: r - 11 Min., k_1 - 5 Min., mE - 117

Lee, White: 9 Min. 30 Sek.

Quick-Index: 100

B) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und Faktor VIII-Mangel

Fall 15: L. H., 34 Jahre

Der Patient gibt an, daß Vater und Mutter eine starke Blutungsneigung hatten und vor allem unter Epistaxis litten; bei beiden trat jedoch mit zunehmendem Alter Besserung ein.

Der Patient selbst hatte vom 7. bis zum 25. Lebensjahr ebenfalls viel Epistaxis, später seltener. Weitere Blutungssymptome des Patienten sind: Verletzungsbloodungen, Hauthämatome, Zahnfleischbluten. Nach einer Nierenoperation hatte er wochenlang Nachblutungen, zwei Kieferoperationen überstand er ohne besondere Blutungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 7 Min. 15 Sek.

F VIII-Defizit.

Fall 16: Bl. R., 25 Jahre

Die Mutter der Patientin, 50 Jahre alt, ist klinisch o.B., vom Vater ist ebenfalls keine Blutneigung bekannt. Die Schwester neigt etwas zu Epistaxis und hatte postpartale Blutungen (hämostaseologischer Befund: nur subaquale Blutungszeit pathologisch - 24 Min.). Von den vier Kindern der Schwester hat eine Tochter eine leichte Blutungsneigung (Epistaxis, Hauthämatome).

Die Patientin selbst hatte nie Nasenbluten! Sie wurde erstmals auffällig mit 9 Jahren durch stärkere Blutungen nach einer Zahnfleischverletzung. Beim Zahnwechsel traten langanhaltende Blutungen auf, bei Extraktion bleibender Zähne mehrtägige Nachblutungen, wobei Bluttransfusionen notwendig waren. Bisher hatte die Patientin eine Geburt (im Alter von 21 Jahren) mit Kaiserschnitt (7. Monat); wochenlange Nachblutungen machten mehrere Bluttransfusionen und drei Infusionen von Cohnfraktion I erforderlich. Das Kind hatte eine Mißbildung (Wolfsrachen).

Die Patientin hatte bei der Menarche keine starken Blutungen, später zeitweilig lange Regelblutungen und Menorrhagia magna bei Adnexitis. Während der über 1 1/2 Jahre durchgeführten Anovlar-Therapie traten keine Menorrhagien auf, die Patientin erholte sich (Lyndiol war schlecht vertragen worden). Weitere Blutungserscheinungen: Schnittbluten, Zahnfleischbluten, Hauthämatome.

Hämostaseologische Befunde (1960):

subaquale Blutungszeit: 27 Min.

Thrombocytenzahl: 199200/mm³
Jürgens-Kneifttest: positiv
Lee-White: 10 Min.
Quick-Index: 100
Serum-Prothrombin: erhöht
F VIII: im Biggtest pathologisch

25. März 1966, 39. Schwangerschaftswoche:
subaquale Blutungszeit: 22 Min.
Thrombocytenzahl: 229200/mm³
Lee-White: 6 Min. 30 Sek.
Quick-Index: 79
F VIII im Biggtest: normal!

Es ergibt sich die Frage, ob hier die Schwangerschaft ursächlich mit der Coagulationsverkürzung im Zusammenhang steht (F VIII-Aktivitätszunahme?).

Fall 17: H. J., 29 Jahre

In der mütterlichen Linie finden sich Anzeichen einer Blutungsneigung in 4 Generationen. Die Urgroßmutter hatte Epistaxis, die Großmutter Hauthämatome, die Mutter der Patientin postpartale Blutungen.

Die Patientin selbst hatte seit ihrer Kindheit Nasenbluten, mit 20 Jahren mehr-
tägige Nachblutungen nach Zahnextraktion, nach Incision eines Schweißdrüsen-
abszesses Blutungen über 2 Tage, außerdem Menorrhagien, Hämaturien, Zahn-
fleischbluten und Hauthämatome. Bisher hatte die Patientin eine Geburt und
zwar ohne besondere Blutungen.

Hämostaseologische Befunde:
subaquale Blutungszeit: 6 Min., 7 Min. 30 Sek.
Thrombocytenzahl: 156400/mm³
Lee-White: 14 Min.
TEG: r - 25 Min., k₁ - 9 Min., mE - 100
Quick-Index: 85

F VIII im Test nach Geiger-Duckert und Koller: zwischen 10 % und 20 % der Norm.

Fall 18: St. H., 49 Jahre

Der Bruder und die Stiefschwester des Patienten haben eine leichte Blutungsneigung (von der väterlichen Linie her). Der Patient selbst hat seit seinem 4. Lebensjahr starkes Nasenbluten, nach Zahnextraktionen immer Nachblutungen, außerdem Augenblutungen, Nierenblutungen, Zahnfleischbluten. Bei einer Nasenseptum-Operation kam es zu lebensbedrohlichen Nachblutungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 20 Min.

Thrombocytenzahl: $139200/\text{mm}^3$

F VIII im Biggs-Test: pathologisch

Lee-White: 7 Min. 21 Sek.

Quick-Index: 100

Fall 19: v. G. U., 12 Jahre

In der mütterlichen Linie ist die Blutungsneigung über 3 Generationen bekannt. Die Großmutter hatte Nachblutungen nach Zahnextraktionen und nach einer Uterusoperation, Hauthämatome und Petechien, die Mutter Tonsillektomie-Nachblutungen, Verletzungsblutungen, Hauthämatome und Petechien.

Bei der Patientin selbst traten Nachblutungen nach Tonsillektomie und Appendektomie auf, sie bekam 2 Bluttransfusionen. Außerdem hat sie auch Hauthämatome und Petechien.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 9 Min. 40 Sek.

Thrombocytenzahl: $170400/\text{mm}^3$

Quick-Index: 74

Lee-White: 7 Min.

F VIII im Test nach Geiger-Duckert und Koller: grenzwertig.

Fall 20: N. H., 54 Jahre

Die Tochter des Patienten hatte Nachblutungen nach Tonsillektomie; hämostaseologische Befunde: subaquale Blutungszeit: 7 Min. 30 Sek., F VIII: mildes Defizit.

Der Patient wurde auffällig durch Fallhämatome, Magenblutungen und Nachblutungen nach Zahnextraktionen.

Im 2. Weltkrieg erlitt er eine Schußverletzung, seither ist eine Kugel im Herzen, die bis heute keinerlei Komplikationen verursachte. Durchleuchtung und Kymographie zeigten: Das Geschoß sitzt in der rechten Ventrikelwand spitzennah.

Befunde: Cor nicht vergrößert, linksbetont.

EKG: Linkstyp, kein pathologisches EKG, normaler Erregungsablauf.

Herztöne: unauffällig, kurzes systolisches Geräusch.

Ein Vitium cordis liegt nicht vor.

Anfang des Jahres 1966 unterzog sich der Patient einer Hängehüfte-Operation wegen Coxarthrose rechts. Unter Cohnfraktion I und Frischblut trat bei der Operation keine verstärkte Blutung auf. Erst fünf Wochen nach der Operation kam es zu einer schweren Blutung aus einer eigroßen, noch nicht geheilten Wunde am rechten Oberschenkel, die erhebliche Schwierigkeiten in der örtlichen und generellen Blutstillung gemacht hat. Auf Grund einer Nachblutung bei einer Defäkation kam es zu einer eintägigen Anurie infolge blutungsbedingten, zeitweise starken Blutdruckabfalles. Nach insgesamt 9 Wochen war der letzte Teil der Wunde am rechten Oberschenkel ganz zugeheilt. Es lag also eine Wundheilungsstörung durch Wunddysthrombie (durch Nachblutungen) vor.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 11 Min., 8 Min., 4 Sek.

Thrombocytenzahl: $189600/\text{mm}^3$

Lee-White: 10 Min., 30 Sek.

TEG: r - 20 Min., k_1 - 10 Min., mE - 134

Quick-Index: 100

F VIII-Defizit mittleren Grades.

Fall 21: R.E., 27 Jahre

Außer dem Patienten leiden 1 Bruder (Epistaxis, Zahnungsblutungen) und mütterlicherseits ein Onkel, eine Tante und eine Cousine (Zahnextraktionsblutungen) an der Blutungsdiathese. Ein Großonkel mütterlicherseits verblutete nach einer Mistgabelverletzung.

Mit 7 Jahren hatte der Patient eine Blutung aus dem Ohr. Schnittverletzungen bluteten wochenlang. Der Biß eines Kaninchens in den kleinen Finger erforderte erstmals einen Klinikaufenthalt wegen Nachblutung. Nach einem Sturz mit dem Fahrrad, sowie einem Sturz aus 7 m Höhe mußte er wegen Blutungen wochenlang ins Krankenhaus (Bluttransfusionen). Anlässlich einer Blutungszeitbestimmung wurde wegen Nachblutung ebenfalls ein Klinikaufenthalt notwendig. Außerdem hat der Patient Gelenkblutungen (dreimal punktiert) und Nachblutungen nach Zahnextraktionen (Bluttransfusionen).

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 12 Min., 15 Min., 16 Min., 21 Min.

Thrombocytenzahl: $156800/\text{mm}^3$, $201400/\text{mm}^3$

Quick-Index: 90

Lee-White: 14 Min. 30 Sek., 13 Min. 40 Sek., 11 Min. 30 Sek.

TEG: r - 20 Min., k_1 - 14 Min., mE - 108

F VIII im Test nach Geiger - Duckert und Koller 4 % der Norm.

Fall 22: C. F., 66 Jahre

Die Mutter des Patienten litt an Menorrhagien, ein Sohn des Patienten blutete nach einer Tonsillektomie im Alter von 5 Jahren so schwer, daß eine Transfusion notwendig wurde.

Der Patient hatte als Kleinkind mehrfach Haematemesis, im Alter von 6 Jahren starkes Nasenbluten bis zur Erschöpfung. Diese schwere Epistaxisneigung hielt bis zum 14. Lebensjahr an. Als Soldat mit 19 Jahren hatte der Patient erstmals eine schwere Magen-Darmlutung. Im Alter von 21-25 Jahren und später nochmals mit 45 Jahren trat wieder heftiges Nasenbluten auf. Mit 61 Jahren wurde wegen unstillbarer Epistaxis die Unterbindung der Carotis externa notwendig. Seither leidet der Patient nicht mehr unter Nasenbluten. In den folgenden 3 Jahren war er jedoch wegen sehr schwerer Darmlutungen (200 Transfusionen zur Lebenserhaltung) im Krankenhaus. Mit 64 Jahren wurde nach Feststellung von Dickdarm-Divertikeln eine Teilresektion des Colons durchgeführt (unter Bluttransfusionen), keine erhöhte Blutung danach. Insgesamt bekam der Patient 300 Bluttransfusionen und einmal Cohnfraktion I.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 30 Min.

Lee-White: 11 Min.

Quick-Index: 98

F VIII im Biggstest: pathologisch

TEG: r - 10 Min., k_1 - 6 Min., mE - 144

Jürgens-Kneifttest: positiv

Thrombocytenzahl: 180000/mm³

Fall 23: G. R., 14 Jahre

Die Großmutter väterlicherseits ist an einer Varicenblutung verblutet. Der Vater hatte bis zu seinem 29. Lebensjahr viel Epistaxis. Drei Onkel väterlicherseits sind an Hämoptysen verblutet. Eine Schwester starb wahrscheinlich an einer Blutung, ein Bruder hat ebenfalls eine Blutungsneigung. Der Patient selbst hat viel Epistaxis, früher wurden deshalb mehrfach Bluttransfusionen notwendig.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 20 Min.

Lee-White: 13 Min.

TEG: r - 11 Min., k_1 - 9 Min., mE - 113

Quick-Index: 75

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 25 % der Norm

Rumpel-Leede: positiv

Jürgens-Kneifttest: positiv

Thrombocytenzahl: 204000/mm³

Fall 24: G. W., 52 Jahre

Der Vater des Patienten starb mit 70 Jahren an Lebercirrhose, laut Autopsie tödliche Blutung aus dem Gallengang. Die Mutter hatte Epistaxis, Menorrhagien und diabetes mellitus. Eine Schwester hatte als Kind Epistaxis, stäter Menorrhagien. Die Tochter hatte als Kind lebensbedrohliche Epistaxis, mehrere Bluttransfusionen wurden deshalb notwendig. Nach Eintritt der Pubertät trat kein Nasenbluten mehr auf.

Eigenanamnese: Mit 47 Jahren hatte der Patient plötzlich Melaena. Es wurde ein Ulcus duodeni vermutet. 1. Laparotomie: kein Ulcus duodeni, keine Schleimhautveränderung - Jeunitis wurde festgestellt. 5 Tage nach der Operation standen die Blutungen.

Nach 1/2 Jahr erstes Rezidiv, die Blutungen kamen nach 2 Wochen zum Stehen. 1/4 Jahr später zweites Rezidiv.

2. Laparotomie mit Entfernung von ca. 35 cm³ eines entzündlichen Mega-jejunums, Heilung nach der Operation. Wiederum 1/4 Jahr später kam es zum dritten Rezidiv (8 Bluttransfusionen und Vascularfaktor intravenös), die Blutungen hörten nach 2 Wochen auf. Cortisoltherapie. Nach ca. 3 Monaten viertes Rezidiv; es wurden täglich Bluttransfusionen notwendig; Fortsetzung der Cortisoltherapie. Es trat jetzt ein Cortisondiabetes auf (Mutter hatte Diabetes mellitus). Da die Blutungen nicht aufhörten, erfolgte die 3. Laparotomie (dabei Hämatom der Bauchdecke). Gastrotomie: kein pathologischer Befund. Duodenotomie. Spaltung nach Sondierung des Ductus pancreaticus. Duodenalschleimhaut o. B. Blutung von der Nahtstelle des Jejunums her. Entfernung der End-zu-End-Anastomose, Anlegen einer End-zu-Seit-Anastomose. Weiterhin Bluttransfusionen und Epsilon-Aminocaprinsäure ohne Effekt. Nach Aufhören der Cortisoltherapie - Rückbildung des Diabetes. Im November 1961 (mit fast 49 Jahren) Beendigung der Darmblutungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 20 Min.

Lee-White: 9 Min., drei Tage später 21 Min.

TEG: r - 13 Min., k_1 - 8 Min., m Σ - 124

Quick-Index: 87

F VIII nach Geiger-Duckert-Koller: 76 % der Norm, drei Tage später: 48 % der Norm

Thrombocytenzahl: 243600/mm³

C) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und Faktor IX-Mangel

Fall 25: E. Th., 38 Jahre

Die Mutter der Patientin hatte als Kind Epistaxis, die Schwester leidet an Epistaxis und Menorrhagien. Der Bruder hat Nachblutungen nach Zahnextraktionen, Verletzungsblutungen, Zahnfleischbluten und zeitweilig Epistaxis (subaquale Blutungszeit 5 Min.).

Die Patientin selbst hatte in der Jugend nur etwas Epistaxis. Im Alter von 18-22 Jahren wurden sämtliche Zähne extrahiert, ohne daß es zu Nachblutungen kam. Erst mit 29 Jahren erkrankte sie schwer. Es traten plötzlich Darinblutungen und Menorrhagien auf, die Epistaxisneigung verstärkte sich erheblich (bis zu zwanzigmal Nasenbluten pro Woche). Die stärkste Blutung überhaupt hatte die Patientin mit 31 Jahren bei einer Probeexcision aus dem Darm. Bis vor einem Jahr wurden der Patientin vor jeder Menstruation 250 cm³ Frischplasma infundiert (insgesamt 230 Transfusionen). Ohne diese Maßnahme kam es zu lebensbedrohlichen Blutungen aus Nase, Darm und Uterus. In letzter Zeit hat die Blutungsbereitschaft nachgelassen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 1958: 6 Min. 20 Sek.

1959: 10 Min.

Quick-Index: 100

Lee-White: 7 Min. 30 Sek.

TEG: r - 12 Min., k_1 - 8 Min., m Σ - 92

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 50 % der Norm

Thrombocytenzahl: 255600/mm³

Thrombocytenfaktor 3 (Biggs-Test): mäßig vermindert.

Fall 26: U. H., 13 Jahre

Der Bruder des Patienten hat seit dem 1. Lebensjahr stundenlange Blutungen nach Verletzung der Mundschleimhaut und Hauthämatome. Bei der Exaktion eines Milchzahnes mit 5 Jahren blutete er 5 Tage. Ein Vetter mütterlicherseits hat ebenfalls eine Blutungsneigung.

Bei dem Patienten selbst manifestierte sich die Blutungsdiathese im Alter von 5-6 Jahren. Eine Woche nach einer Verletzung des Lippenbändchens kam es zu einer starken Blutung, die 31 Stunden anhielt. Nach Milchzahnextraktionen traten Blutungen bis zu 2 Tagen auf. Zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr hatte der Patient Epistaxis.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 7 Min. 4 Sek.

TEG: $r = 14$ Min., $k_1 = 42$ Min., $m\bar{x}$ zu schmal

F IX vermindert.

Fall 27: W. H., 35 Jahre

Ein Bruder der Patientin hat ebenfalls eine erhöhte Blutungsbereitschaft (24 Jahre).

Bei der Patientin selbst manifestierte sich die Blutungsdiathese erst im Alter von 33 Jahren mit plötzlichem Auftreten von Menorrhagien, Epistaxis und Zahnfleischbluten.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 12 Min.

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 22 % der Norm

Quick-Index: 77

Lee-White: 5 Min. 30 Sek.

Thrombocytenzahl: $362400/\text{mm}^3$

Die folgenden Fälle gehören zu einer Familie, bei der sich die Blutungsneigung plötzlich in einer Generation manifestierte: Alle 5 Geschwister leiden mehr oder weniger stark an der Blutungsdiathese. Zwei Schwestern (P.E. und P.A.) sind schwer erkrankt, zwei Schwestern leiden an Menorrhagien, der Bruder ist einer Verletzungsblutung erlegen.

Fall 28: P.E., 35 Jahre

Seit der Kindheit hat die Patientin häufig Nasenbluten (durchschnittlich 3-4 Tage pro Woche) und dadurch stärkere Anämie. Die Nasenblutungen werden unter anderem durch Sonneneinwirkung und Aufregungen ausgelöst.

Weitere Blutungserscheinungen: Zahnfleischbluten, verstärkte Blutungen nach Bißverletzungen der Mundschleimhaut, Hauthämatome, Petechien, Magen-Darmblutungen. Bei der Menarche mit 18 Jahren kam es zur Ausblutung mit der Notwendigkeit von Transfusionen. Auch weiterhin traten Menorrhagien auf, besonders nach körperlichen Anstrengungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 25 Min.

TEG: $r = 13$ Min., $k_1 = 9$ Min., $mE = 98$

Quick-Index: 100

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: fraglich path.

Fall 29: P. A., 21 Jahre

Die Patientin leidet seit dem 5. Lebensjahr unter starkem Nasenbluten, außerdem hat sie Zahnfleischbluten, Verletzungsblutungen, Magen-Darmblutungen, Hauthämatome, tagelange Blutungen nach Zahnextraktionen (bereits bei Milchzähnen). Bei der Menarche mit 14 Jahren dauerten die Blutungen 3 Wochen, später traten Menorrhagien von etwa 10-tägiger Dauer auf.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 20 Min.

TEG: $r = 7,5$ Min., $k_1 = 5$ Min., $mE = 148$

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 19 % der Norm; bei einer 2. Bestimmung zu anderer Zeit: 32 % der Norm

Quick-Index: 81

Fall 30: H. M., 42 Jahre

Die Mutter und die Schwester der Patientin (Fall 31) leiden ebenfalls an der Blutungsdiathese. Eine Cousine mütterlicherseits hat eine leichte Blutungsneigung. Die Mutter hatte Epistaxis, postpartale Blutungen nach der Zwillingsgeburt und Nachblutungen nach Uterusexstirpation im Alter von 51 Jahren. Die Patientin selbst hatte neben Zahnfleischbluten, Hauthämatomen, Petechien und Nachblutung nach Tonsillektomie vor allem seit der Menarche mit 13 Jahren Menorrhagien von 10-14-tägiger Dauer. Mit 25 Jahren endete eine Schwangerschaft mit einer Totgeburt (keine postpartale Blutung). Danach kam es wieder zu Menorrhagien und zu Metrorrhagien. Die Patientin wurde viermal abstrahlt und zwar im Alter von 29 bis 36 Jahren. Eine wesentliche Besserung der Blutungen wurde nicht erreicht. Als wieder Dauerblutungen von mehreren Monaten auftraten, wurde der Uterus extirpiert. Es blutete aus dem Stumpf

weiter, so daß man sich ein Jahr später zu einer Radiumeinlage entschloß.
Hämostaseologische Befunde:
subaquale Blutungszeit: 9 Min., 8 Min. 40 Sek., 11 Min. 50 Sek.
Thrombocytenzahl: $174000/\text{mm}^3$
Quick-Index: 100
TEG: $r = 9$ Min., $k_1 = 8,5$ Min., $mE = 89$
F IX mäßig vermindert.

Fall 31: O. H., 42 Jahre

Die Patientin ist die Zwillingschwester der Patientin H.M. Sie hat Zahnfleischbluten, Hauthämatome, Petechien, Magen-Darmblutungen. Wegen starker Epistaxis wurde sie zweimal am locus Kesselbachii operiert. Nachblutungen nach Zahnextraktionen erforderten dreimal einen Klinikaufenthalt. Operationsnachblutungen traten auf nach Tonsillektomie, Appendektomie und nach 3 Curettagen. Bei der Menarche mit 19 Jahren kam es zu starken Blutungen über 3 Wochen, auch weiterhin litt die Patientin unter Menorrhagien von 14-17 Tagen Dauer bei 12-14 Binden pro die. Geburten hatte die Patientin nicht.

Hämostaseologische Befunde:
subaquale Blutungszeit: 6 Min. 24 Sek., 7 Min. 18 Sek.
Thrombocytenzahl: $196800/\text{mm}^3$
Lee-White: 12 Min. 30 Sek.
Quick-Index: 78
F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 46 % der Norm.

D) Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und Faktor VIII und IX-Mangel

Fall 32: K. A., 24 Jahre

Ein Onkel der Patientin (mütterlicherseits) und dessen Sohn haben Hauthämatome und vermehrte Blutungen nach Zahnextraktionen, eine Schwester der Patientin hat ebenfalls eine leichte Blutungsneigung.

Die Patientin selbst leidet an Epistaxis, Hauthämatomen, Petechien (beim Waschen), Zahnextraktionsblutungen. Im Alter von 4 Jahren erlitt sie eine Glaskörperblutung rechts mit nachfolgender Erblindung. Bei der Menarche mit 16 Jahren kam es zu einer sehr starken Blutung, auch danach traten noch Menorrhagien auf; insgesamt wurden deshalb 25 Bluttransfusionen notwendig.

Seit dem 21. Lebensjahr sind die Menses etwa normal.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 35 Min.

Thrombocytenzahl: 141500/mm³

Im Test nach Geiger-Duckert-Koller:

F VIII 17 % der Norm

F IX 24 % der Norm

TEG: r = 10 Min., k₁ = 16 Min., mE = 82

Quick-Index: 95

Lee-White: 9 Min. 12 Sek.

Rumpel-Leede: positiv

Jürgens-Kneiftest: stark positiv

Fall 33: B. A., 27 Jahre

Die Mutter und 4 Schwestern der Patientin leiden an Epistaxis und Zahnfleischbluten. Bei einer Geburt hatte die Mutter postpartale Blutungen.

Bei der Patientin selbst manifestierte sich die Blutungsneigung im Alter von 19 Jahren, als häufig starkes Nasenbluten auftrat. Außer Hauthämatomen hat die Patientin keine weiteren Blutungserscheinungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 7 Min. 56 Sek.

Thrombocytenzahl: 218400/mm³

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 46 % der Norm

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 29 % der Norm

Quick-Index: 89

Lee-White: 7 Min.

Zuletzt möchte ich noch eine Großfamilie erwähnen, bei der ein "Bluter" mit zwei gesunden Ehefrauen 16 lebende Kinder (davon 11 mit Blutungsneigung) und 22 lebende Enkel (davon 6 mit Blutungsneigung) hat. Die erkrankten Personen dieser Familie leiden hauptsächlich an Epistaxis.

Fall 34: S. H.

Der Stammvater der Sippe hatte seit dem 5. Lebensjahr Epistaxis von wechselnder Intensität.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: normal (7 mal bestimmt)

Thrombocytenzahl: 122000/mm³, 106000/mm³

Lee-White: 12 Min.

TEG: r - 15 Min., k₁ - 7 Min., mE - 142

Quickzeit: 14 Sek.

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 23 % der Norm

Fall 35:

F. Lei. sen., die Tochter von S.H. hatte keinerlei Blutungssymptome.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: 1 mal nach Grippe 17 Min.

6 mal normal

Thrombocytenzahl: 193000/mm³

Lee-White: 10 Min. 30 Sek.

TEG: r - 17 Min., k₁ - 7 Min., mE - 89

Quickzeit: 13 Min. 2 Sek.

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 22 % der Norm.

Fall 36:

J. Lei. jun., 22 Jahre, Sohn der Patientin F. Lei. sen. Im Alter von 3 Jahren mußte der Patient wegen heftigen Nasenblutens erstmals ins Krankenhaus. Mit 9 Jahren wurde wegen 3 Tage anhaltender Epistaxis mit sekundärer Anämie wieder ein Klinikaufenthalt notwendig. Einige Tage danach fand sich eine Blutungszeit von mehr als einer Stunde Dauer. Mit 10 Jahren kam er nochmals ins Krankenhaus, weil spontan eine heftige, 24 Stunden anhaltende Epistaxis auftrat. In den folgenden 5 Jahren mußte der Patient 13 mal stationär aufgenommen werden wegen ambulant nicht beherrschbarer, spontaner Epistaxis meist aus dem linken Nasengang. Außer Nasenbluten hat der Patient keine weiteren Blutungserscheinungen.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: über 30 Min. (9 mal bestimmt)

Thrombocytenzahl: 126000/mm³, 134000/mm³, 178000/mm³

Lee-White: 9 Min., 11 Min., 12 Min.

TEG: r - 17 Min., k₁ - 13 Min., mE - 96

Quickzeit: 13,3 Sek.

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 12 % der Norm

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 7 % der Norm.

Fall 37:

F. Lei. jun., 16 Jahre, Schwester von J. Lei. jun.

Die Patientin hatte im Alter von 7 Jahren nach einem Sturz auf die Nase erstmals heftiges Nasenbluten, das einen Klinikaufenthalt und Bluttransfusionen notwendig machte. Seit dieser ersten heftigen Epistaxis leidet die Patientin immer wieder unter Nasenbluten von allerdings geringerer Intensität.

Hämostaseologische Befunde:

subaquale Blutungszeit: über 30 Min. (7 mal bestimmt)

Thrombocytenzahl: $226400/\text{mm}^3$, $332000/\text{mm}^3$

Lee-White: 12 Min., 14 Min., 13 Min.

TEG: r - 13 Min., k_1 - 7 Min., mE - 106

Quickzeit: 13,8 Sek.

F VIII im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 2 % der Norm

F IX im Test nach Geiger-Duckert-Koller: 4 % der Norm.

Hinsichtlich der klinischen Symptomatik steht bei dieser Familie das dominant vererbte, durchgehend spontane Nasenbluten chronisch-rezidivierender Art ganz im Vordergrund.

Von den 16 lebenden Kindern des Stammvaters der Sippe (S.H.) leiden 10 an immer wiederkehrender Epistaxis, eine Tochter hatte Menorrhagien. Im Alter von 31 Jahren wurde deshalb eine Hysterektomie notwendig. Sehr schwere Menorrhagien haben außer dieser Patientin nur noch 2 Töchter.

Bei einem Familienmitglied wurde eine Magenblutung beobachtet, bei einzelnen Familienmitgliedern kommt es zu Nachblutungen nach kleinen Verletzungen, insbesondere bei Rasierverletzungen.

Auffällig ist, daß die vom Nasenbluten betroffenen Patienten nach Operationen und nach Kriegsverletzungen keinerlei bedrohliche Blutungen hatten.

Die beschriebenen Fälle veranschaulichen die individuell verschiedene Expression des Erbleidens.

Auf Grund der hämostaseologischen Befunde wurde eine Unterteilung in 4 Gruppen vorgenommen. In den einzelnen Gruppen werden Fälle mit unterschiedlichem Grad des Hämostasedefektes beschrieben. Es fällt auf, daß die Schwere des Krankheitsbildes nicht immer dem Grad des Hämostasedefektes entspricht und sich innerhalb einer Gruppe verschiedene Blutungstypen hinsichtlich der Manifestation und der klinischen Symptomatologie finden.

Bei den monosymptomatischen v. Willebrand-Jürgens-Syndromen mit allein verlängerter Blutungszeit liegt in 3 Fällen die subaquale Blutungszeit bei 9 Minuten: Fall 4 weist alle häufigen Blutungslokalisationen auf, die bei dieser Blutungsdiathese vorkommen, und die Blutungsneigung dieser Patientin mani-

festierte sich während der ersten Schuljahre. Fall 9 gehört zu den Frühmanifestationen (1 1/2 Jahre), der Patient hat ebenfalls viele diesem Krankheitsbild eigentümliche Blutungssymptome, und bis zum Alter von 4 Jahren wurden bereits 8 Bluttransfusionen und mehrere Infusionen von Cohnfraktion I notwendig. Bei Fall 1 manifestierte sich die Blutungsneigung erst spät im Alter von 17 Jahren anlässlich einer Nasenseptum-Operation, die lebensbedrohliches Nasenbluten zur Folge hatte. 6 Jahre später trat ein zweiter Schub schwerer Epistaxis auf; sonst hatte der Patient außer einer Nachblutung nach Tonsillektomie keine weiteren Blutungssymptome. In dieser Gruppe der monosymptomatischen v. Willebrand-Jürgens-Syndrome sind außerdem 3 Patientinnen erwähnenswert, deren subaquale Blutungszeiten jeweils bei 6 Minuten liegen (Fall 3, 6 und 14). Sie zeigen bei geringgradigem Hämostasedefekt ein relativ schweres Krankheitsbild, das vor allem durch Genitalblutungen gekennzeichnet ist. Auch in den Gruppen mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und Plasmafaktorenmangel kommen Fälle mit geringgradigen hämostaseologischen Defekten und relativ schwerer Blutungsbereitschaft vor (Fall 25, 31 und 30). Bei der Patientin Fall 25 traten plötzlich mit 29 Jahren schwere Darmblutungen und Menorrhagien auf. Fall 30 und 31 sind Schwestern, die vor allem seit der Menarche an schweren Menorrhagien leiden.

Solche Blutungstypen sind bei Frauen nicht selten, scheinen aber doch Ausnahmefälle darzustellen. Bei den meisten Patienten findet man eine Übereinstimmung zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und dem Grad des Hämostasedefektes. Insbesondere bei hochgradigem Plasmafaktoren-Mangel zeigte sich stets auch ein schweres Krankheitsbild (Fall 21, 36, 37).

Weiterhin fällt auf, daß es einige Patienten gibt, die nur oder vorwiegend an Epistaxis leiden. Diese "Nasenbluter" zeigen meist den bei dieser Blutungsdiathese häufig vorkommenden, schubweisen Krankheitsverlauf.

VI. HÄMOSTASEOLOGIE

A) VERWENDETE METHODEN

1. Blutungszeit nach R. Marx und Ressel (36):

Einstechen einer Frankeschen Nadel (4 mm) in den hyperämisierten, fest gefaßten, prallen unteren Ohr läppchenpol und Einhängen des blutenden Ohr läppchens in ein Glas mit destilliertem Wasser von 20⁰ Celsius ohne Abkleimung des Ohr läppchens. Ohne Berührung kann das Ausströmen des Blutes genau verfolgt werden. Eine Verlängerung der Blutungszeit über 6 Minuten ist pathologisch.

2. Nativvenenblutgerinnungszeit in vitro nach dem Prinzip von R. H. Lee und P. D. White (26); in der Modifikation nach R. Marx:

Aus einer 5 ccm - Spritze werden zweimal je 2 ccm in saubere, noch nicht benützte Reagenzgläser gefüllt. Diese werden in ein Wasserbad von 37⁰ Celsius geneigt; es wird der Zeitpunkt der fälligen Gelierung gemessen. Nach R. Marx sind Gerinnungszeiten über 11 Min. pathologisch.

3. Thromboelastographie nach H. Hartert (20).

4. Thrombocytenzählung nach Feissly-Lüdin in der Modifikation von S. Derlath (13).

5. Prothrombinzeit nach Quick in der Modifikation von R. Marx und H. Bayerle (33).

6. Serum-Prothrombinbestimmung nach Soulier (56).

7. F VIII-Aktivität, sowie die Serumthrombokinasefaktoren-Gesamtaktivität (F IX, X, XI und XII-Komplex) im Test nach Biggs und Douglas (6).

8. Vergleichend quantitative Bestimmung von F VIII und F IX im Serum im Test nach M. Geiger, F. Duckert und F. Koller (15).

B) BEFUNDE

Auswertung der Laboratoriumsuntersuchungen bei 201 Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen.

1.) Blutungszeit nach R. Marx und Ressel

Die subaqualen Blutungszeiten waren bei 94,8 % der Patienten immer verlängert. 3,6 % der Fälle zeigten stark variierende Befunde. Zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholte Bestimmungen der subaqualen Blutungszeit ergaben teils normale, teils eindeutig pathologische Werte. Die restlichen 1,6 % sind Fälle mit sicheren v. Willebrand-Jürgens-Syndromen, deren subaquale Blutungszeiten stets normal waren. Die Einordnung dieser Krankheitsbilder erfolgte auf Grund eingehender Familienuntersuchungen.

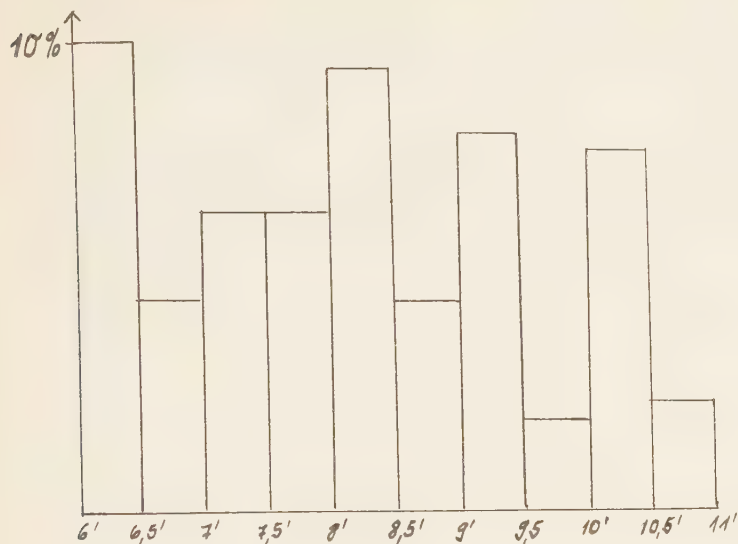
Darstellung der prozentualen Häufigkeit für die subaqualen Blutungszeiten im Bereich von 6-33 Minuten

Blutungszeit in Min.	Häufigkeit in %	Blutungszeit in Min.	Häufigkeit in %
6 - 6,5	9,9 %	11 - 13	8,0 %
6,5 - 7	4,3 %	13 - 15	5,5 %
7 - 7,5	6,2 %	15 - 17	10,5 %
7,5 - 8	6,2 %	17 - 19	2,4 %
8 - 8,5	9,2 %	19 - 21	4,3 %
8,5 - 9	4,3 %	21 - 23	1,8 %
9 - 9,5	8,0 %	23 - 25	1,2 %
9,5 - 10	1,8 %	25 - 27	1,2 %
10 - 10,5	7,7 %	27 - 29	0,6 %
10,5 - 11	2,4 %	29 - 31	2,4 %
		31 - 33	1,2 %

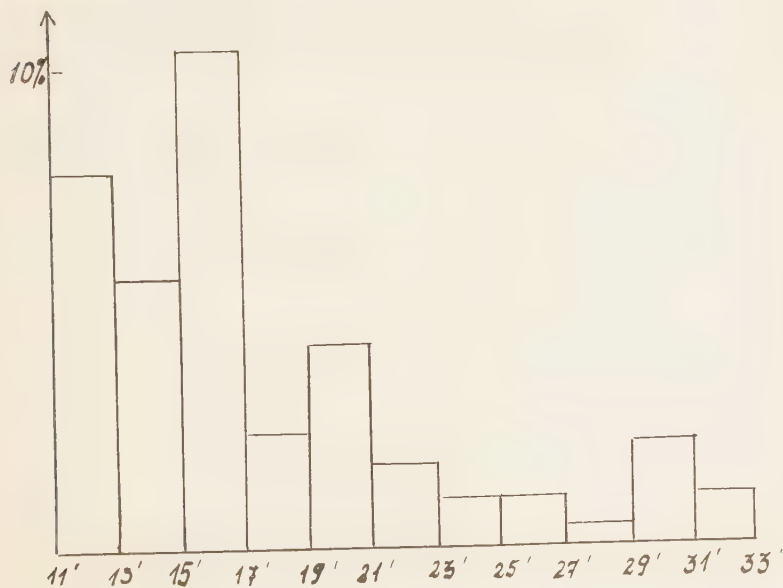
59,7 % der Fälle haben subaquale Blutungszeiten im Bereich von 6-11 Minuten. Auf die Gruppe mit stark pathologischen subaqualen Blutungszeiten zwischen 11 und 33 Minuten verteilen sich 39,1 % der Fälle. 1,2 % der Patienten hatten subaquale Blutungszeiten von über 1 Stunde.

Häufigkeitsverteilung der subaqualen Blutungszeiten

Subaquale Blutungszeiten von 6-11 Min.



Subaquale Blutungszeiten von 11-33 Min.



2. Nativvenenblutgerinnungszeit nach Lee-White; in der Modifikation nach R. Marx.

Gerinnungszeiten über 11 Minuten sind nach R. Marx pathologisch.

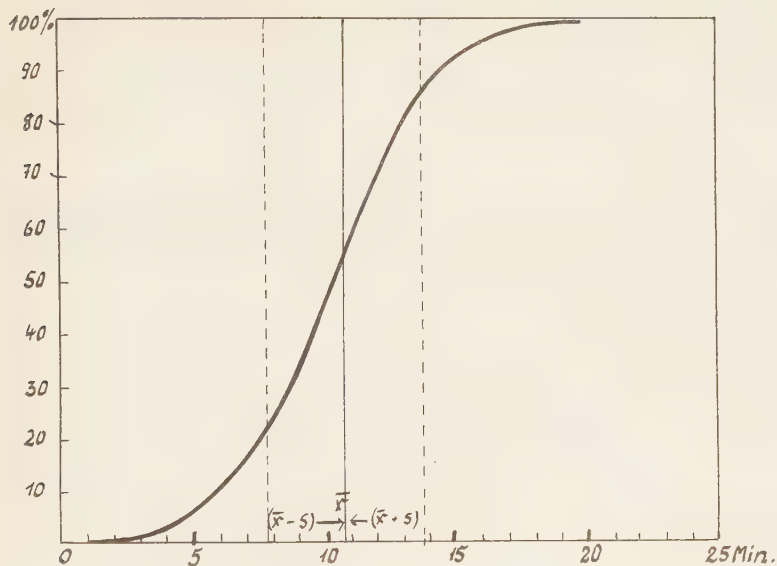
normal		pathologisch		stark pathologisch	
Lee-White Min.	Häufig- keit in %	Lee-White Min.	Häufig- keit in %	Lee-White Min.	Häufig- keit in %
5 - 6	3 %	11 - 12	7,5 %	21	2 %
6 - 7	3 %	12 - 13	10 %	25	1 %
7 - 8	7,5 %	13 - 14	8 %	30	3 %
8 - 9	5 %	14 - 15	9 %	45	1 %
9 - 10	13 %	15 - 16	5 %	60	3 %
10 - 11	12 %	16 - 17	2 %	120	1 %
		17 - 18	2 %		
		18 - 19	2 %		
43,5 %		45,5 %		11 %	

Die nachstehend aufgezeichnete Summenkurve stellt die Summen der Klassenhäufigkeiten (%) dar, bezogen auf die Gesamtzahl der gemessenen Lee-White-Gerinnungszeiten.

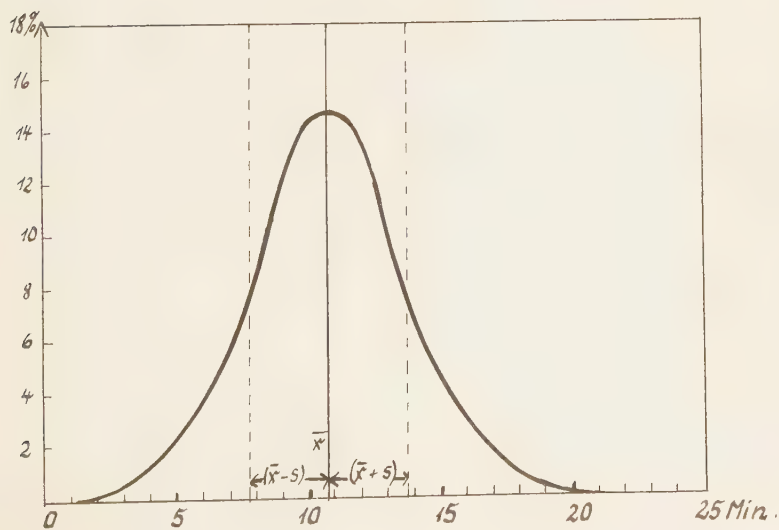
Die Glockenkurve zeigt die prozentuale Verteilung der Lee-White-Gerinnungszeiten.

Nicht berücksichtigt wurden 8 % mit Lee-White-Gerinnungszeiten über 25 Min.

Summenkurve



Glockenkurve



Mittelwert $\bar{x}$: 10,8 Min. Standardabweichung $s = \pm 3$ Min. 59

3. Thromboelastographie nach H. Hartert.

Für 91 Patienten liegen TEG-Werte vor.

Normalbereich:

Reaktionszeit "r" bis 13 Minuten

Gerinnselbildungszeit k_1 bis 7,5 Minuten

Thrombusfestigkeit m_E nicht unter 90

a) Reaktionszeit r:

Bei 63 % der Patienten liegt die Reaktionszeit unter 13 Minuten, also im Normalbereich. 32 % haben pathologische Werte zwischen 14 und 20 Minuten, 5 % zwischen 22 und 30 Minuten.

b) Gerinnselbildungszeit k_1 :

k_1 ist bei 47 % der Fälle normal, bei 53 % pathologisch.

Pathologische Werte:

k_1 - 8 - 12 Minuten: 39 %

k_1 - 13 - 17 Minuten: 8,5 %

k_1 - 25 - 45 Minuten: 5 %

Ein Patient hat k_1 - !

c) Thrombusfestigkeit m_E :

pathologische Werte für m_E

Normalwerte für m_E

m_E	Häufigkeit in %
50 - 60	2,5 %
60 - 70	2,5 %
70 - 80	4 %
80 - 90	10 %
"zu schmal"	6 %
pathol.:	25 %

m_E	Häufigkeit in %	m_E	Häufigkeit in %
90 - 100	10 %	140 - 150	4 %
100 - 110	11,5 %	150 - 160	2,5 %
110 - 120	14 %	160 - 170	1 %
120 - 130	9 %	"normal"	11 %
130 - 140	8 %		
normal:	71,5 %		

3 % der m_E - Werte liegen über 200.

4. Prothrombinzeit nach Quick in der Modifikation von R. Marx und H. Bayerle.

In der folgenden Aufstellung wird der Quick-Index angegeben. Die Quickzeit 14 Sekunden entspricht 100 %.

Normalbereich: 70 - 100 % (= 10 bis 14 Sekunden).

Prozentuale Verteilung der Quickwerte

Quick-Index	Häufigkeit in %	Quick-Index	Häufigkeit in %
40	1 %	70	16 %
50	-	80	19 %
60	2 %	90	26 %
		100	36 %
	3 %		97 %

97 % der Meßwerte liegen im Normalbereich.

5. Serum-Prothrombinbestimmung nach Soulier.

Serumprothrombin:	pathologisch:	34 %
	grenzwertig:	26 %
	normal:	40 %

6. F VIII-Aktivität, sowie Serumphospholipase-Aktivatoren-Gesamtaktivität (Faktor IX, X, XI und XII) nach Biggs und Douglas.

a) Plasma-Biggs-Test (F VIII)

pathologisch:	22 %	grenzwertig:	6 %
leicht pathologisch:	14 %	normal:	58 %

b) Serum-Biggs-Test

pathologisch:	16 %	grenzwertig:	10 %
leicht pathologisch:	24 %	normal:	50 %

7. Plasma-Faktoren-Mangel:

a) Nachweis im Test nach Geiger-Duckert-Koller:

Faktoren	Anzahl der Fälle	
	pathologisch	grenzwertig
F VIII	40	5
F IX	23	7
F VIII + IX	6	1

b) Nachweis nur im Biggs-Test:

Faktoren	Anzahl der Fälle	
	pathologisch	grenzwertig
F VIII	6	2
F IX	-	-
F VIII + IX	1	-

VII. ZUSAMMENSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Anhand der Literatur wird ein Überblick über den derzeitigen Stand des Wissens gegeben. Mit der Darstellung einer umfangreichen Kasuistik werden die Symptomatik und weitere Probleme der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome erörtert.

Der Erbgang dieser Blutungsdiathese erwies sich mit Sicherheit bei 50,6% der befragten Familien als autosomal dominant. Familienuntersuchungen zeigten, daß auch Hämostasedefekte nachweisbar waren bei Personen, die nicht an einer manifesten Blutungsbereitschaft litten. Außerdem kam häufig ein unterschiedliches Bild der Manifestation des Erbleidens in einer Familie vor. Diese Phänomene weisen auf unvollständige Penetranz und variable Expressivität der Anlage hin. Unvollständige Penetranz bedeutet nach Vogel (60), daß das mutierte Gen zwar vorhanden ist, sich aber nicht manifestiert. Das Genwirknetz ist in der Lage, den Primärdefekt soweit zu kompensieren, daß er sich phänotypisch nicht auswirkt.

Bei variabler Expressivität wird der Defekt nur mehr oder weniger unvollständig aufgefangen. So fanden sich teilweise in einer Familie mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen Patienten, die an einer schweren Blutungsneigung litten, neben anderen mit nur leichten Symptomen oder "klinisch gesunden" Personen, die erst auf Grund systematischer hämostaseologischer Untersuchungen als Anlageträger erkannt wurden.

Entsprechend der schwankenden Expressivität dieser Erbanlage war eine große Variabilität des Erkrankungsalters zu beobachten. Beim überwiegenden Teil der befragten Patienten (rund 75 %) manifestierte sich jedoch die Blutungsneigung während der ersten zwei Lebensjahrzehnte. Bei den Frühmanifestationen im Kleinkindesalter wurden Verletzungsblutungen und Epistaxis am häufigsten als erste auffallende Blutung genannt, bei den Spätmanifestationen war der Blutungsanlaß vorwiegend ein operativer Eingriff.

Die Zusammenstellung der Blutungslokalisationen zeigt, daß prozentual die Blutungen nach Operationen an erster Stelle stehen; es folgen in der Häufigkeit Blutungen nach Verletzungen und nach Zahnextraktionen, Hauthämatome, Epistaxis, uterine Blutungen, Zahnfleischbluten und Magen-Darmbluten. Hinsichtlich der klinischen Bedeutung stehen jedoch Schleimhautblutungen wie Nasenbluten, Menorrhagien und Magen-Darmblutungen im Vordergrund. Diese Blutungserscheinungen führten häufiger zu lebensbedrohlichen Situationen als Blutungen nach Operationen.

Der Blutungstyp der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome läßt sich allgemein durch die genannten Blutungslokalisationen darstellen. Im einzelnen ist jedoch die Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes hervorzuheben. Es fällt auf, daß ein Teil der Patienten vorwiegend unter Schleimhautblutungen leidet. In einigen Fällen ist lebensbedrohliches Nasenbluten die einzige Blutungserscheinung, und es kommt vor, daß solche Patienten Operationen oder Verletzungen ohne vermehrte Blutungen überstehen. Bei manchen Frauen sind außer schweren Menorrhagien keine weiteren Anzeichen einer erhöhten Blutungsbereitschaft festzustellen. In anderen Fällen wiederum ist die Blutungsneigung vorwiegend durch Blutungen nach Verletzungen oder nach Operationen gekennzeichnet.

Mit der ausführlichen Beschreibung einiger Krankheitsbilder konnten verschiedenartige Erscheinungsformen dieser Blutungsdiathese gezeigt werden. Besonders eindrucksvoll ist Fall 20: Seit einer Schußverletzung im 2. Weltkrieg hat der Patient eine Kugel im Herzen, die bis heute keinerlei Komplikationen verursachte. Der Patient wurde auffällig durch Fallhämatome, Nachblutungen nach Zahnextraktionen und Magenblutungen. Kürzlich unterzog er sich einer Hängehüfte-Operation wegen Coxarthrose rechts. Bei der Operation (unter Cohnfraktion I und Frischblut) trat keine erhöhte Blutung auf, doch nach drei Wochen kam es zu einer schweren Blutung aus einer eigroßen, noch nicht ge-

heilten Wunde am rechten Oberschenkel, die erhebliche Schwierigkeiten in der örtlichen und generellen Blutstillung gemacht hat und zur akuten Niereninsuffizienz führte. Dieser Fall zeigt recht deutlich die Unberechenbarkeit der Blutungstendenz bei den v. Willebrand-Jürgens-Syndromen.

Der Krankheitsverlauf der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome wird vor allem charakterisiert durch die wechselnde Intensität der Blutungen. Insbesondere bei den "Nasenblutern" läßt sich dieser schubweise Verlauf beobachten. Die Mehrzahl der Patienten mit frühem Manifestationsalter glaubt, etwa nach dem 25. Lebensjahr ein Nachlassen der Blutungstendenz feststellen zu können. Daneben gibt es Personen, die erst spät manifest erkranken und vereinzelt auch solche, bei denen die Blutungsneigung bis ins fünfte oder sechste Lebensjahrzehnt unvermindert anhält.

Bei der Auswertung der hämostaseologischen Befunde zeigte sich, daß zahlreiche Fälle nur auf Grund mehrfach wiederholter Bestimmungen der subaqualen Blutungszeiten eingeordnet werden konnten. Weitgehendst wurde zur Sicherung der Diagnose auch die Familien-Blut- und Blutungsanalyse durchgeführt. Die subaqualen Blutungszeiten waren bei 94,8 % der Patienten immer verlängert; 3,6 % der Patienten zeigten starke Schwankungen von normalen bis zu eindeutig pathologischen Werten. Bei einem geringen Anteil von 1,6 % waren die subaqualen Blutungszeiten sogar stets normal.

Für die Lee-White-Gerinnungszeiten wurde anhand einer Glockenkurve demonstriert, daß sich 92 % der Werte (im Bereich 5-25 Min.) entsprechend einer Zufallsverteilung um den Mittelwert 10,8 Min. gruppieren.

Ein partieller Mangel an F VIII, F IX oder F VIII und F IX war bei 48 % der Fälle nachweisbar. Nach der Art des Plasmapdefektes wurde eine Aufteilung des Krankengutes in folgende Untergruppen vorgenommen:

1. Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit ohne nachweisbaren Mangel an Plasmafaktoren: 51 %
 2. Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und F VIII - Mangel: 28 %
 3. Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und F IX - Mangel: 16 %
 4. Fälle mit verlängerter subaqualer Blutungszeit und F VIII und F IX-Mangel: 4 %
- (5. v. Willebrand-Jürgens-Syndrome ohne Plasmafaktorenmangel mit stets normaler subaqualer Blutungszeit).

Bei dem Versuch, die Beziehungen zwischen dem Grad des Hämostasedefektes (verlängerte subaquale Blutungszeit, Plasmafaktorenmangel) und der klinischen Symptomatologie aufzuzeigen, ergab sich folgendes:

Einige Patienten haben bei gering pathologischen Laboratoriumsbefunden ein unverhältnismäßig schweres Krankheitsbild. Im Gros der Fälle findet sich in

etwa eine Übereinstimmung zwischen der Schwere der Blutungsneigung und dem hämostaseologischen Befund.

VIII. DISKUSSION

202 Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen (171 sichere, 31 fragliche Fälle) wurden im Verlauf von 11 Jahren in der I. Medizinischen Klinik von Herrn Prof. Dr. R. Marx untersucht. Bisher ist meines Wissens eine entsprechend umfangreiche Kasuistik nur bei den Bewohnern der Åland-Inseln beschrieben worden. Die Vermutung liegt nahe, daß die prozentuale Häufigkeit dieser Erb-anlage auch in Deutschland höher liegt, als auf Grund der bisherigen Veröffentlichungen angenommen werden konnte. Die Ursache für die Aufdeckung der zahlreichen Fälle dürfte in dem konstanten persönlichen Einsatz, in der Anwendung brauchbarer Methoden zur Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit liegen und in der Berücksichtigung nicht nur der Individual-, sondern auch der Familienanamnese. Außerdem hat die Familien-Blutanalyse erheblich zur Sicherung der Diagnose beigetragen. In der Literatur und auch in der hier dargestellten Kasuistik überwiegt die Zahl der Frauen mit manifester Blutungsneigung. Die Patientinnen mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen leiden selbst bei geringgradigem Hämostasedefekt oft unter lebensbedrohlichen Menorrhagien. Männer sind im allgemeinen nach den Laboratoriumsbefunden klinisch unauffälliger.

Der Blutungstyp der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen wurde im Kapitel "Klinische Symptomatologie" dargestellt. Er ist vor allem gekennzeichnet durch Nachblutungen nach Operationen und Zahnextraktionen, durch Verletzungsblutungen, Hauthämatome, Epistaxis, Zahnfleischbluten, uterine Blutungen und Magen-Darmblutungen.

In der Literatur der letzten Jahre findet sich bei Achenbach (1) eine ausführliche Beschreibung der klinischen Symptomatologie der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome. Den statistischen Ergebnissen aus der Arbeit Achenbachs (a) möchte ich die Resultate meiner Auswertungen (b) gegenüberstellen: (s. S. 66).

Blutungslokalisationen	prozentuale Häufigkeiten	
	(a) von 19 Fällen	(b) von 100 Fällen
Verletzungsblutungen	100 %	78 %
oberflächliche Hauthämatome	100 %	70 %
Operationsblutungen	40 %	79 %
Zahnextraktionsblutungen	50 %	72 %
Nasenbluten	57 %	61 %
Zahnfleischbluten	44 %	41 %
Magen-Darmblutungen	14 %	20 %
uterine Blutungen	von 10 Frauen:	von 50 Frauen:
	90 %	64 %
Gelenkblutungen	20 %	9 %
Petechien	11 %	11 %
cerebrale Blutungen	-	2 %
Ohr-, Augenblutungen	-	9 %

Dieser Übersicht wurden bei (a) 19 Fälle von Angiohäophilie, bei (b) 100 Fälle mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen zugrunde gelegt.

Die Blutungsarten stimmen mit den Angaben Achenbachs (1) gut überein. Unterschiede ergaben sich jedoch in der prozentualen Häufigkeit einiger Blutungslokalisationen. Bei meiner Auswertung sind Gelenkblutungen seltener; uterine Blutungen stellen zwar einen hohen Anteil, sind aber nicht so häufig wie in der Kasuistik Achenbachs. Für Nachblutungen nach Operationen, nach Zahnextraktionen und für Magen-Darmblutungen ergab meine Auswertung dagegen höhere Resultate. Die Häufigkeitswerte der beiden Tabellen (a) und (b) differieren bei bestimmten Blutungsarten um 20 bis 40 %. Achenbach stützt seine Angaben auf ein Krankengut von 19 Angiohäophilen (insgesamt berichtet er über 27 Fälle). Es läßt sich bezweifeln, ob eine solche Kasuistik ausreichende Genauigkeit der statistischen Ergebnisse gewährleistet.

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufes unterscheiden sich meine Resultate nicht wesentlich von den Ausführungen Achenbachs. Achenbach betont, daß die Blutungsbereitschaft der Angiohäophilen meist in Schüben verläuft und stellt die drei Stadien heraus:

1. Periode: Säugling, Kleinkind
2. Periode: Zahnwechsel
3. Periode: Pubertät

Blutungen im Säuglingsalter kamen zwar bei keinem unserer 202 Fälle vor, doch bei fast einem Drittel der Patienten traten schwere Blutungen im Klein-

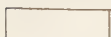
kindesalter auf, vor allem Verletzungsblutungen und Epistaxis. Zum zweiten Stadium, der Zeit des Zahnwechsels, läßt sich anhand meiner Auswertungen sagen, daß ein Viertel der Patienten Nachblutungen nach Milchzahnextraktionen angab. In einigen Fällen waren diese Nachblutungen lebensbedrohlich. 15 % der Patienten beobachteten lokale Zahnfleischblutungen in den Jahren des Zahnwechsels. Geringe traumatische Schädigungen (Biß, Stoß), die den stark gelockerten Milchzahn treffen, führen offenbar bei diesen Patienten zu stärkeren Blutungen aus dem gefäßreichen Granulationsgewebe der Resorptionsstellen.

Als drittes Stadium nennt Achenbach die Pubertät. Meine Auswertungen zeigen, daß insbesondere junge Mädchen zur Zeit der Menarche durch Menorrhagien schwer beeinträchtigt sein können. In der Mehrzahl der Fälle normalisieren sich die Blutungen nach einigen Jahren. Manchmal wurde dann nach Geburten oder vor der Menopause wieder eine verstärkte Neigung zu Menorrhagien beobachtet. Doch bei einem Drittel der Patientinnen, die jahrelang an schweren Menorrhagien litten, trat keine Besserung ein, und es blieb nur der Ausweg der Totalexstirpation, der Verschorfung durch Radiumeinlage, oder der Röntgenkastration. Außer diesen sehr schwer erkrankten Frauen gibt es aber solche, die während der ganzen Zeit der Geschlechtsreife unter Menorrhagien leiden und sich nie richtig gesund und leistungsfähig fühlen. Bei Betrachtung der Blutungslokalisationen fällt auf, daß sich die Blutungstypen der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome und der milden Hämophilie sehr ähnlich sind. Hämostaseologisch ist eine Abgrenzung der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome gegen die milde Hämophilie vor allem durch die mehrfache und familiäre Bestimmung der Blutungszeit möglich. Hinsichtlich der klinischen Symptomatologie ergibt sich jedoch lediglich eine statistisch gesicherte Abweichung der prozentualen Häufigkeit bestimmter Blutungsarten.

Gegenüberstellung der Blutungslokalisationen bei v. Willebrand - Jürgens - Syndromen und milder Hämophilie:



v. Willebrand - Jürgens - Syndrome



milde Hämophilie

Die schwere Hämophilie unterscheidet sich klinisch von den genannten Blutungsdiathesen vor allem durch die fast nie fehlenden Gelenkblutungen und die sehr häufig vorkommenden tiefen Weichteilhämatome. Dagegen ist bei der schweren Hämophilie die prozentuale Häufigkeit der Schleimhautblutungen im allgemeinen geringer als bei den v. Willebrand-Jürgens-Syndromen oder der milden Hämophilie.

Die Ergebnisse der diagnostisch wichtigsten Laboratoriumsbefunde wurden im Kapitel "Hämostaseologie" aufgezeichnet. Weiterhin geht aus den Erörterungen zur Pathogenese der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome hervor, daß bei dieser Blutungsdiathese mehrere Hämostasedefekte vorkommen. Ob die diskutierten Thrombocyten-, Gefäß- und Plasmaanomalien genetisch konstant nachweisbar sind, konnte bisher nicht geklärt werden. Das klinische Bild und die derzeit bekannten Laboratoriumsbefunde erlauben vorerst noch keine Aufteilung der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome in einzelne Krankheitsbilder. Die in dieser Arbeit beschriebene Kasuistik wurde lediglich nach der Art des Plasmafaktorenmangels unterteilt.

Die erste Gruppe mit nur verlängerter subaqualer Blutungszeit ist mit 51 % der Fälle am dichtesten besetzt. Es wurden hier alle Fälle zusammengefaßt, bei denen mit den angewendeten Methoden kein Plasmafaktorenmangel nachweisbar war. Ob die Krankheitsbilder dieser Gruppe einheitlicher Genese sind, ist noch unklar. In der amerikanischen Literatur werden diese Fälle gesondert unter der Bezeichnung "Pseudohämophilia vascularis" beschrieben. Sofern in der Familie eines Probanden kein weiterer Patient mit Plasmafaktorenmangel vorkommt, ist wohl ein eigenständiges Krankheitsbild im Sinne der "Pseudohämophilia vascularis" nicht sicher auszuschließen. Dagegen dürfte es sich beispielsweise bei Fall 1 aus der Übersichtstabelle (Kap. V, Abschn. 4) um ein monosymptomatisches v. Willebrand-Jürgens-Syndrom handeln, da die Mutter des Patienten außer der verlängerten subaqualen Blutungszeit auch ein F VIII-Defizit hat.

Die prozentuale Verteilung der Häufigkeit auf die Gruppen mit Plasmafaktorenmangel zeigt, daß die mit F VIII-Defizit einhergehende Form am häufigsten ist, seltener kommen F IX-Defizit und nur vereinzelt F VIII- und F IX-Defizit bei den v. Willebrand-Jürgens-Syndromen vor.

1,6 % der Fälle weisen stets eine normale Blutungszeit auf. Die Diagnose wurde hier auf Grund eingehender Familienuntersuchungen gestellt. So liegt zum Beispiel bei dem Bruder der Patientin E. Th. (Fall 62 der Übersichtstabelle Kap. V, Abschn. 4) ein sicheres v. Willebrand-Jürgens-Syndrom vor bei einer subaqualen Blutungszeit von 5 Minuten.

Die Therapie der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome ist noch unvollkommen. Sie erstreckt sich vor allem auf die temporäre Beherrschung der Blutungen und

auf eine kurzfristige Prophylaxe bei lebensnotwendigen Operationen. Im Kapitel "Zur Pathogenese" wurde über die bisherigen Erfahrungen mit Transfusionen von Plasma und Plasmaderivaten berichtet. So konnten Nilsson, Blombäck und Mitarb. (44) mit einer Cohnfraktion I-0, die aus Hämophilie A-Plasma gewonnen wurde, sowohl eine Verkürzung der Blutungszeit, als auch einen Anstieg des F VIII-Spiegels erreichen. Besonders problematisch ist die Behandlung der schweren Menorrhagien. Neben der Eisentherapie sind vor allem "uterotrope Hämostyptica" wie Anovlar, Lyndiol, Etalontin indiziert. Für die lebensbedrohlichen Blutungen der Patienten mit v. Willebrand-Jürgens-Syndromen sind Frischblut- oder Frischplasmatransfusionen und Cohnfraktion I-0 die Mittel mit dem derzeit relativ besten hämostyptischen Effekt.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Pathogenese der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome nach dem derzeitigen Stand des Wissens besprochen. Anhand der Untersuchungsergebnisse bei 202 Patienten und auf Grund eingehender Befragungen von 100 Patienten werden der Erbgang, die klinische Symptomatik und die wichtigsten Laboratoriumsbefunde dieser Blutungsdiathese erörtert. Genetisch sind unvollständige Penetranz und variable Expressivität sowohl der Einzelsymptome, als auch der Gesamtanomalie typisch für diese autosomal dominante Erbanlage.

Bei der Ermittlung der Blutungstypen zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur eine auffällige Ähnlichkeit mit der milden Hämophilie. Hämostaseologisch ist eine zuverlässige Bestimmung der Blutungszeit neben den übrigen erwähnten Tests von entscheidender Bedeutung für die Diagnose.

Mit der Darstellung einer umfangreichen Kasuistik wird die Auffassung nahegelegt, daß die Erbanlage der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome zumindestens in Deutschland häufiger ist, als auf Grund der bisherigen Veröffentlichungen angenommen werden konnte.

Herrn Prof. Dr. R. Marx danke ich für die Stellung des Themas und für die wertvollen Ratschläge, die er mir stets zuteil werden ließ.

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Die Arbeit wurde durchgeführt von März 1965
bis April 1966.

X. LITERATUR

1. ACHENBACH, W.: Angiohäophilie, *Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheilk. N. F.* 14, 77-118 (1960)
2. ALEXANDER, B., und GOLDSTEIN, R.:
Dual hemostatic defect in pseudohemophilia.
Journ. Clin. Invest. 32, 551 (1953)
3. BARROW, E.M., ROBERTS, H.R., PONS, K., and GRAHAM, J.B.:
Studies of the antihemophilic factor (AHF, Faktor VIII) produced in v. Willebrand's disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 760 (1964)
4. BARROW, E.M., and GRAHAM, J.B.:
von Willebrand's disease.
Progress in Hematology IV, 201-221 (1964)
5. BELLER, F.K. und KOCH, E.:
Mangel an Antihäophilem Globulin bei einer Frau mit hämorrhagischer Diathese.
Fol. Hämat. N. F. 1, 132 (1956)
6. BIGGS, R., and DOUGLAS, A.S.:
Thromboplastin generation test.
J. clin. Path. 6, 23 (1953)
7. BIGGS, R., and MACFARLANE, R.G.:
Haemophilia and related conditions. A Survey of 187 cases.
Brit. J. Haemat. 4, 1-28 (1958)
8. BIGGS, R., and MATTHEWS, J.M.:
The treatment of haemorrhages in von Willebrand's disease and the blood level of factor VIII (AHG).
Brit. J. Haemat. 9, 203 (1963)
9. BORCHGREVINK, Chr. F., EGEBERG, O., GODAL, H. Chr. and HJORT, P. F.:
The effekt of plasma and Cohn's fraction I on the Duke and Ivy bleeding times in v. Willebrand's disease.
Acta med. scand. 173, 235 (1963)

10. CAEN, J., et COUSIN, C.:
Le trouble d'adhésive "invivo" de plaquettes dans
la maladie de Willebrand et les thrombasthénies de
Glanzmann.
Nouv. Rev. Franc. Hemat. 2, 685 (1962)
11. CORNU, P., LARRIEU, M.J., CAEN, J. et BERNARD, J.:
Maladie de Willebrand. Etude clinique, génétique et
biologique.
Nouv. Rev. Franc. Hemat. 1, 231 (1961)
12. VAN CREVELD, S., JORDAN, F.L.J., PUNT, K., and VEDER, H.A.:
Deficiency of antihemophilic factor in a woman,
combined with a disturbance in vascular function.
Acta med. Scand. 151, 381 (1955)
13. DERLATH, S.:
Die direkte phasenoptische Thrombocyten- und
Retikulocytenzählung.
Ärztliche Forschung 10, 552 (1956)
14. DUKE, W.W.:
The relation of blood platelets to hemorrhagic disease.
J. Am. Med. Assoc. 55, 1185 (1910)
15. GEIGER, M., DUCKERT, F. und KOLLER, F.:
Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII (anti-
hämophiles Globulin) und Faktor IX (Christmas Faktor)
bei Blutersippen.
V. Kongr. Europ. Gesellschaft Hämatologie, S.413,
Berlin: Springer 1956
16. GRAHAM, J.B.:
The inheritance of "vascular hemophilia", a new and
interesting problem in human genetics.
J. Med. Educ. 34, 385 (1959)
17. GRAHAM, J.B.:
Biochemical genetic speculations provoked by con-
sidering the enigma of v. Willebrand's disease.
Thromb. Diath. Haemorrh. 9, Suppl. 2, 119-125
(1963)
18. GRAHAM, J.B., MCLESTER, W.D., PONS, K., ROBERTS, H.R., and
BARROW, E.M.:
Genetics of vascular hemophilia and biosynthesis of
the plasma antihemophilic factor (AHF, Faktor VIII).
In Brinkhous, K.M. (Ed.): The Hemophilias, Third
International Symposium.
Chapel Hill, The University of North Carolina Press
(1964)

19. GROSS, R., and MAMMEN, E.:
Über Pseudohämophilie, Angiohämophilie, v. Willebrand-Jürgenssche Krankheit und verwandte hämorrhagische Diathesen.
Klin. Wschr. 36, 112 (1958)
20. HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thromboelastographie. Physiologische und methodische Grundlagen der Thromboelastographie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 119, 384 (1952)
21. HELLEM, A.J.:
zit. nach Marx, R. und Jean, G.:
Zur Pathogenese der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome.
Klin. Wschr. 42, 491 (1964). (Persönliche Mitteilung 1963)
22. IMERSLUND, D.:
Familial hemorrhagic diatheses with prolonged bleeding time. (thrombopathias).
Acta Paediat. 34, 315 (1947)
23. JAMRA, M.M., LICHTENSTEIN, R., VIEIRA, C.B., RIBIERA LEITE, M.D.:
Capilaropatia constitucional: forma de von Willebrand e forma capilar simples.
Rev. Hosp. Clin. 7, 12-32 (1952)
24. JÜRGENS, R.:
Pathologie und Klinik der Thrombopathien.
In Jürgens / Deutsch, Häorrh. Diathesen.
Internat. Symposium Wien 1955, Wien: S.4, Springer 1955
25. JÜRGENS, R.:
Hereditäre Thrombopathien.
V. Kongr. Europ. Gesellsch. Hämat. Freiburg/Br. 1955, p.396, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956
26. LEE, R.H., and WHITE, P.D.:
Clinical study of the coagulation time of blood.
Am. J. Med. Sc. 145, 495 (1913)
27. LELONG, M. et SOULIER, J.P.:
Sur une maladie hemorrhagique constitutionnelle caracterisée par l'allongement isole du temps de saignement.
Rev. Hemat. 5, 13-23 (1950)

28. LEVY, L., II: Non-hemophilic hereditary hemorrhagic diathesis: report of family of bleeders.
Ann. Intern. Med. 27, 96-102 (1947)
29. MACFARLANE, R. G.: Critical review: the mechanism of hemostasis.
Quart. J. Med. 10, 1-29 (1941)
30. MCLESTER, W. D., and GRAHAM, J. B.: Synthesis of plasma antihemophilic factor.
Nature. 197, 708 (1963)
31. MARX, R.: Hämorrh. Diathesen.
Internat. Symposium Wien, 4./5. Febr. 1955, S. 125,
Wien: Springer 1955
32. MARX, R. und FRUHMANN, G.: Dominante, milde Hämophilie AB mit verlängerter Blutungszeit. Eine Untergruppe der Pseudohämophilien.
Klin. Wschr. 36, 1109 (1958)
33. MARX, R. und BAYERLE, H.: Über ein Zweistufenverfahren zur Bestimmung von Prothrombin in Blut und Plasma.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 283, 248 (1949)
34. MARX, R. und JEAN, G.: Zur Pathogenese der v. Willebrand-Jürgens-Syndrome. Eine klinische und submikroskopische Studie.
Klin. Wschr. 42, 491 (1964)
35. MARX, R. und FICHTNER, H.: Conf. FICHTNER, H.: Beitrag zur kapillarmikroskopischen Analyse hämorrhagischer Diathesen.
Inaug. Diss. (München 1955)
36. MARX, R. und RESSEL, M.: Conf. RESSEL, M.: Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung und Studien über die Angiopathia diabetica unter besonderer Berücksichtigung der Blutungszeit.
Inaug. Diss. (München 1957)
37. MARX, R.: Persönliche Mitteilung
38. MARX, R.: Persönliche Mitteilung

39. MARX, R.: Persönliche Mitteilung
40. MATTER, M., NEWCOMBE, T.F., MELLEY, H., FINCH, C.A.:
Vascular hemophilia; association of vascular defect
with deficiency of antihemophilic globulin.
Am. J. Med. Sc. 232, 412 (1956)
41. NILSSON, J.M., and BLOMBÄCK, B.:
v. Willebrand's disease in Sweden. Its pathogenesis
and treatment.
Acta med. Scand. 164, 263 (1959)
42. NILSSON, J.M., and BLOMBÄCK, B.:
Von Willebrand disease in Sweden: Occurrence,
pathogenesis and treatment. In: Heparin and Thrombo-
plastin. Trans. Conf. internat. Comm. of Blood
clotting Factors, Stockholm 1962, pp. 103-118.
Stuttgart: Schattauer 1963
43. NILSSON, J.M., BLOMBÄCK, M., and v. FRANCKEN, J.:
On an inherited autosomal hemorrhagic anti-
hemophilic globulin (AHG) deficiency and prolonged
bleeding time.
Acta med. Scand. 159, 35 (1957)
44. NILSSON, J.M., BLOMBÄCK, M., JORPES, E., BLOMBÄCK, B., and
JOHANSSON, S.A.: v. Willebrand's disease and its correction with
human plasma fraction I=0.
Acta med. Scand. 159, 179 (1957)
45. O'BRIEN, J.R.: Familial capillary fragility (diffuse capillary
teleangioectasia). In: Moore, C.V. (Ed.):
Proceedings of the Third Internat. Congr. of the
Internat. Soc. of Hematology. New York,
Grune & Stratton (1951)
46. OWREN, P.A.: The effect of dietary linolenic acid on thrombosis
and haemostasis. In: Genetics and the interaction
of blood clotting factors, Schattauer, Stuttgart
(1965)
47. PERKINS, W.: Pseudohemophilia, Blood. 1, 497-503 (1946)

48. QUICK, A.J., and HUSSEY, C.V.:
Hemophilie condition in the female.
J. Laborat. Clin. Med. 42, 929 (1953)
49. REVOL, L., FAVRE-GILLY, L., and OLLAGNIER, Ch.:
La maladie de Willebrand (thrombopathie constitutionnelle ou pseudohemophilic).
Rev. Hemat. 5, 24-39 (1950)
50. SCHULMAN, J., SMITH, C. H., ERLANDSON, M., FORT, E., and LEE, R. E.:
Vascular hemophilia; familial hemorrhagic disease in males and females characterized by combined antihemophilic globulin deficiency and vascular abnormalities.
Pediatr. 18, 347 (1956)
51. SCHULMAN, J., SMITH, C. H., ERLANDSON, M., and FORT, E.:
A familial hemorrhagic disease in males and females characterized by combined antihemophilic globulin deficiency and vascular abnormalities.
Am. J. Dis. Child. 90, 526 (1955)
52. SCHULZ, H., JÜRGENS, R. und HIEPLER, E.:
Die Ultrastruktur der Thrombocyten bei der konstitutionellen Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) mit einem Beitrag zur submikroskopischen Orthologie der Thrombocyten. *Throm. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) 2, 300 (1958)
53. SCHULZ, H. und HIEPLER, E.:
Über die Lokalisierung von gerinnungsphysiologischen Aktivitäten in submikroskopischen Strukturen der Thrombocyten.
Klin. Wschr. 37, 273 (1959)
54. SCHULZ, H.:
Submikroskopische Beiträge zur Orthologie und Pathologie der Thrombocyten.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 832 (1960)
55. SINGER, K., and RAMOT, B.:
Pseudohemophilia type B; hereditary hemorrhagic diatheses, characterized by continued prolonged bleeding time and decrease in antihemophilic factor.
A. M. A.
Arch. Int. Med. 97, 715 (1956)

56. SOULIER, J. P.: La consommation de la prothrombine pendant la coagulation du sang veineux et du sang capillaire, nouvelle méthode d'investigation des syndromes hemorrhagiques (étude de 57 cas).
Rev. d'Hémat. 3, 302 (1948)
57. SOULIER, J. P. et LARRIEU, M. J.: Syndrome de Willebrand-Jürgens et thrombopathies. Etude de 65 cas. Essai de classification.
Rev. Hémat. 9, 77-112 (1954)
58. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
S. 90. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
59. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
S. 448. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
60. VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik.
S. 466. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
61. WILLIBRAND, E. v.: Hereditär pseudohemophili. Finska Lök. Sällsk. handl. 68, 87 (1926)

LEBENS LAUF

Am 20. Dezember 1938 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Wilfried Brehmer und seiner Ehefrau Dr. Käte Brehmer, geb. Klaus in Görlitz geboren.

Im September 1944 trat ich in die Volksschule Oberschreiberhau (Schlesien) ein. Nach der Flucht im Frühjahr 1945 setzte ich den Besuch der Volksschule 3 Jahre in Rudolstadt (Thüringen) und 4 Jahre in Tauchritz (Oberlausitz) fort. Das 8. Volksschuljahr beendete ich mit einer Abschlußprüfung. Von 1952 bis 1954 besuchte ich die Oberschule in Reichenbach (Oberlausitz), anschließend das Goethegymnasium in Freiburg im Breisgau, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1958 begann ich in München an der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Zahnheilkunde, legte dort nach dem Wintersemester 1960/61 die zahnärztliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1963/64 das zahnärztliche Staatsexamen ab.

